М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

(Справочник)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
доктор фармацевтических наук
А. Г. НАТРАДЗЕ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
МОСКВА — 1971

УДК 615.2/.3(031)

СОСТАВИЛИ:

кандидат технических наук В. И. ЗЕЙФМАН,
кандидаты химических наук Е. Е. МИХЛИНА, Е. С. НИКИТСКАЯ,
доктор химических наук профессор Л. Н. ЯХОНТОВ

Рубцов Михаил Васильевич,
Байчиков Алексей Гаврилович

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
(справочник)

Редактор *М. Н. Преображенская*
Техн. редактор *А. М. Миронова* Корректор *О. А. Лосой*
Художественный редактор *Ф. К. Мороз* Переплет художника *Е. Е. Глазкина*

Сдано в набор 24/III 1971 г. Подписано к печати 28/IX 1971 г. Формат бумаги 84×108$^1/_{32}$. Печ. л. 10.25 (условных 17.22 л.) 24.23 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2. Тираж 19 000 экз. Т-16150 МС-09.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8
Заказ 549. 11-я типография Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров СССР. Москва, Нагатинская ул., д. 1.
Цена 1 р. 37 к.

5—3—1
225—71

ПРЕДИСЛОВИЕ

Большие задачи, поставленные Коммунистической партией и Советским правительством перед фармацевтической промышленностью по обеспечению народного здравоохранения эффективными лекарственными препаратами, потребовали обширных исследований по изысканию новых лекарственных средств и созданию доступных методов синтеза наиболее ценных медикаментов. С целью обобщить результаты этих исследований крупные специалисты, внесшие большой вклад в развитие химико-фармацевтической промышленности в нашей стране,— директор ВНИХФИ проф. М. В. Рубцов и руководитель научно-организационного отдела института А. Г. Байчиков — начали работу по созданию справочника «Синтетические химико-фармацевтические препараты». Они написали основной текст книги, но, к сожалению, не смогли довести работу до конца. Друзья и сотрудники М. В. Рубцова и А. Г. Байчикова — составители настоящего сборника — постарались завершить их большой труд.

Переработанный и отредактированный справочник содержит сведения об основных физико-химических свойствах, методах синтеза и анализа, а также применении и лекарственных формах 170 синтетических лекарственных средств. Основное внимание уделено оригинальным отечественным препаратам и лекарственным средствам, получаемым с применением новых и оригинальных синтетических методов. В справочник не попали общеизвестные препараты и методы, новые лекарственные средства, на которые в момент подготовки справочника к печати отсутствовала необходимая документация или оформлялось патентование, а также биопрепараты, антибиотики, витамины, продукты фитохимии и неорганические соединения.

В основу построения книги положен химический принцип классификации лекарственных препаратов. Для удобства пользования справочником составлены указатели: алфавитный, по медицинскому применению, а также всех полупродуктов, т. е. химических соединений, синтез которых описан в справочнике.

Химические названия, формулы, молекулярные веса и основные физико-химические константы препаратов скорректированы с X изданием Государственной фармакопеи СССР, а для нефармакопейных препаратов — с последними утвержденными техническими условиями. В каждой статье приведены фармакологическая характеристика, показания для медицинского применения и лекарственные формы, в которых медикамент производится или утвержден для выпуска. (Более подробно см. М. Д. Машковский. Лекарственные средства. Изд. IV. М., «Медицина», 1967.)

Для каждого препарата указаны наиболее известные синонимы и торговые названия, под которыми он поступает в аптечную и лечебную сеть СССР. (Полный перечень синонимов см.: M. Negwer. Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre synonyma». Academic-Verlag, Berlin 1966.)

Поскольку многие из описываемых соединений — целевых веществ и полупродуктов — физиологически высокоактивны, особо отмечаются необходимые меры предосторожности. Правила работы с общеизвест-

ными химическими соединениями описаны в справочнике: *Н. В. Лазарев.* Вредные вещества в промышленности (ГНТИ. Л., 1963).

При подготовке справочника к изданию составители нашли значительную поддержку у министра медицинской промышленности СССР П. В. Гусенкова, начальника технического управления Д. Х. Скалабана и директора ВНИХФИ проф. К. Ю. Новицкого. В работе по составлению, уточнению, проверке и редактированию статей участвовали многие ведущие специалисты ВНИХФИ, которые в большинстве случаев являлись авторами или участниками создания описываемых препаратов и методов.

Описания фармакологических свойств препаратов, их медицинского применения, а также синонимы и дозы проверены и отредактированы доктором биологических наук С. С. Либерман, большую работу по техническому редактированию текста провели научные сотрудники ВНИХФИ Н. В. Сазонов, А. Д. Янина, Е. В. Пронина, М. Я. Урицкая, В. Я. Воробьева, Л. И. Мастафанова и Е. И. Лапан.

Считаем приятным долгом выразить всем названным товарищам искреннюю благодарность.

Доктор химических наук профессор Л. Н. Яхонтов

I. ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

ИЗОВЕРИН *

Дигидрохлорид N-изоамилпентаметилен-1,5-диамина, или дигидрохлорид N-изоамилкадаверина.

$$(CH_3)_2CHCH_2CH_2NH(CH_2)_5NH_2 \cdot 2HCl$$

$C_{10}H_{24}N_2 \cdot 2HCl$ М. в. 245,24

Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок или блестящие пластинки, легко растворим в воде, растворим в спирте, не растворим в эфире, т. пл. 293—295°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 326-62 (1963, сб. 1, стр. 137).

Изоверин — оригинальный отечественный препарат, близкий по химическому строению к природному алкалоиду сферофизину. Оказывает ганглиоблокирующее и маточное действие. Применяется для усиления сокращения мускулатуры матки, а также для лечения гипертонии.

Выпускается в таблетках по 0,1 г и ампулах по 1 мл 2% и 5% раствора ** (список Б).

Создание препарата связано с изучением выделенного во ВНИХФИ из растения Sphaerophyse salsula D. C. алкалоида сферофизина, который оказался ценным гипотензивным и родоускоряющим средством [1, 2].

$$(CH_3)_2CHCH = CHNH(CH_2)_4NHC(NH_2) = NH$$

Дигидрохлорид N-изоамилкадаверина (IX), являющийся аналогом сферофизина и названный изоверином, оказался по фармакологическим свойствам близким к сферофизину и, как показали клинические испытания, способен его заменить. Синтез IX был осуществлен на основе капролактама (I) [2, 3].

При нагревании капролактама (I) с 20% раствором едкого натра происходит размыкание лактама с образованием 6-аминокапроновой кислоты (II), которая при действии хлористого бензоила превращается в 6-бензоиламинокапроновую кислоту (III). При взаимодействии III с тионилхлоридом получают хлорангидрид 6-бензоиламинокапроновой кислоты (IV), который с избытком 25% раствора аммиака переводят в амид 6-бензоиламинокапроновой кислоты (V). При перегруппировке Гофмана действием гипобромита натрия на V при —3—6° получают монобензоилкадаверин (VI), который с бромистым изоамилом (VII)

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Р. Г Глушкова.

** В жидких лекарственных формах здесь и в дальнейшем, если растворитель специально не оговорен, используются водные растворы.

образует гидробромид N-изоамил-N′-бензоилкадаверина (VIII). Омыление VIII кипящей соляной кислотой даст IX, который для очистки переводят в основание X и вновь выделяют в виде дигидрохлорида.

$$\underset{\text{I}}{\overset{CH_2(CH_2)_3CH_2}{\underset{|}{NH} — \underset{|}{C}=O}} \xrightarrow{NaOH} \underset{\text{II}}{NH_2(CH_2)_5COONa} \xrightarrow[\text{2) HCl}]{\text{1) } C_6H_5COCl, NaOH}$$

$$\rightarrow \underset{\text{III}}{C_6H_5CONH(CH_2)_5COOH} \xrightarrow{SOCl_2} \underset{\text{IV}}{C_6H_5CONH(CH_2)_5COCl} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{NH_4OH} \underset{\text{V}}{C_6H_5CONH(CH_2)_5CONH_2} \xrightarrow{NaOH, Br_2} \underset{\text{VI}}{C_6H_5CONH(CH_2)_5NH_2} \rightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{VII}]{(CH_3)_2CH_2CH_2Br} \underset{\text{VIII}}{C_6H_5CONH(CH_2)_5NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2 \cdot HBr} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{HCl, H_2O} \underset{\text{IX}}{NH_2(CH_2)_5NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2 \cdot 2HCl}$$

1. **6-Бензоиламинокапроновая кислота (III).** Смесь 5,5 л (83,75 мол) 42% раствора едкого натра, 9 л воды и 3,5 кг (30,9 мол) I кипятят 1 час. После охлаждения до 20—25° прибавляют 4,8 кг (34 мол) хлористого бензоила, перемешивают 30 минут и добавляют равный объем воды (22 л). При перемешивании и охлаждении до 15—18° приливают соляную кислоту (~8,5 кг) до pH 1,0—2,0, через 30 минут выпавшую III центрифугируют и промывают 50 л воды.

Получают 7,2 кг (94,8%) 96% III, т. пл. 77—79°.

2. **Хлорангидрид 6-бензоиламинокапроновой кислоты (IV).** К смеси 6 л безводного дихлорэтана и 7 кг (28,6 мол) 96,1% III в течение 40 минут при температуре не выше 20° приливают 4,3 кг (34,8 мол) 96,3% тионилхлорида, при этой температуре оставляют на 1 час, затем при 30° еще на 1 час. Наблюдается сильное выделение сернистого газа и хлористого водорода. Реакционную массу охлаждают и полученный раствор IV в количестве 18 кг сразу же используют для получения V.

3. **Амид 6-бензоиламинокапроновой кислоты (V).** К 42 л (559 мол) 25% водного аммиака при охлаждении и перемешивании приливают в течение 2 часов при 15—20° 18 кг раствора IV в дихлорэтане, полученного на предыдущей стадии. Через 30 минут реакционную массу фильтруют и промывают водой (100 л) до полного отсутствия запаха аммиака и сушат. Получают 6,3 кг (86,9%) 91,5% V.

4. **Монобензоилкадаверин (VI).** К раствору 4,86 кг (121,8 мол) едкого натра и 42 л воды при температуре —5—6° и перемешивании прибавляют в течение 30 минут 1,785 кг (11,63 мол) 98,5% брома и оставляют на 30 минут при этой температуре. В полученный раствор гипобромита натрия при температуре —3—5° быстро вносят при перемешивании 2,625 кг (10,24 мол) 91,5% V. Охлаждение прекращают, оставляют на 1 час, после чего нагревают до 80° и снова выдерживают 45 минут. Образовавшийся VI экстрагируют при 18—20° хлороформом. Хлороформные экстракты от двух загрузок сушат поташом и упаривают. Остаток в количестве 4 кг представляет собой 70% VI в виде густого масла с резким запахом.

5. **Гидробромид N-изоамил-N′-бензоилкадаверина (VIII).** К 4 кг (13,57 мол) 70% VI, полученным от предыдущей стадии и нагретым

до 80°, приливают в течение 45 минут 2,05 кг (13,57 мол) VII. Выдерживают при 80° $1^1/_2$ часа, затем прекращают обогревание и перемешивание и оставляют реакционную массу на 6—10 часов. После этого приливают при 40—45° и перемешивании 6 л ацетона, реакционную массу кипятят 20—25 минут до получения однородной массы, охлаждают, фильтруют и промывают 2 л ацетона. Получают 2,9 кг (54,3%) 92% VIII, т. пл. 158—160°.

6. N-Изоамилкадаверин (X). Смесь 2 кг (5,16 мол) 92% VIII и 18 л 22,5% соляной кислоты кипятят при перемешивании 12 часов, охлаждают и фильтруют от бензойной кислоты. Фильтрат (18,6 л) подщелачивают при температуре не выше 40° 9 л 42% раствора едкого натра до pH 9,0—10,0. Выделившийся в виде масла X извлекают бензолом (4×2 л). Бензольный раствор сушат поташом и упаривают, остаток перегоняют в вакууме. Получают 0,7 кг X, т. кип. 88—90° (3 мм).

В кубе остается 150 г вещества, содержащего N-бензоил-N′-изоамилкадаверин, при омылении которого получают дополнительно 53,8 г X. Общий выход X 753,8 г (84,3%).

7. Дигидрохлорид N-изоамилкадаверина (IX). К 2,2 кг (12,71 мол) перегнанного X и 4,4 л безводного спирта при перемешивании и температуре не выше 30° в течение 2 часов прибавляют 6,37 кг 15% раствора хлористого водорода (12,58 мол) в безводном спирте до pH 1,0—2,0 и дополнительно перемешивают еще $1^1/_2$ часа, причем кислая реакция при этом должна сохраняться. Реакционную массу охлаждают до 6—8° и фильтруют. Осадок промывают 3,3 л безводного спирта и сушат. Получают 2,71 кг IX. При упаривании маточного раствора выделяют еще 0,2 кг IX.

Маточник, полученный от перекристаллизации IX, упаривают досуха, остаток растворяют в воде, подщелачивают 42% раствором едкого натра до pH 9,0—10,0 и экстрагируют бензолом. Из бензольного экстракта получают дополнительно около 100 г IX. Общий выход IX 3,01 кг (96,5%), т. пл. 293—295°.

КВАТЕРОН

Йодэтилат α,β-диметил-γ-диэтиламинопропилового эфира *п*-н-бутоксибензойной кислоты.

$$[n\text{-}CH_3(CH_2)_3OC_6H_4COOCH(CH_3)CH(CH_3)CH_2N^+(C_2H_5)_3]I^-$$

$C_{22}H_{38}INO_3$ М. в. 491,5

Синоним: квателерон.

Белый со слегка желтоватым оттенком порошок, со слабым запахом, горького вкуса, растворим в горячей воде, по охлаждении не выпадает, легко растворим в спирте, хлороформе, не растворим в эфире.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 576).

Кватерон — оригинальный отечественный препарат. Оказывает активное ганглиоблокирующее действие, применяется в качестве гипотензивного, холино- и спазмолитического средства при стенокардии, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выпускается в таблетках по 0,02 и 0,03 г (список Б).

Синтез кватерона (V) осуществляют взаимодействием хлорангидрида *п*-бутоксибензойной кислоты с α,β-диметил-γ-диэтиламинопропанолом (III) с последующей обработкой IV йодистым этилом; III получают по реакции Манниха из гидрохлорида диэтиламина (I), метил-

этилкетона и параформа с дальнейшим восстановлением образовавшегося 3-метил-4-диэтиламинобутанона-2 (II) амальгамой натрия в уксусной кислоте [1].

$$\underset{I}{(C_2H_5)_2NH\cdot HCl} \xrightarrow[CH_2O]{CH_3COC_2H_5} \underset{II}{(C_2H_5)_2NCH_2CH(CH_3)COCH_3} \rightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3COOH]{HgNa} \underset{III}{(C_2H_5)_2NCH_2CH(CH_3)CH(CH_3)OH} \xrightarrow{n\text{-}CH_3(CH_2)_3OC_6H_4COCl}$$

$$\rightarrow \underset{IV}{n\text{-}CH_3(CH_2)_3OC_6H_4COOCH(CH_3)CH(CH_3)CH_2N(C_2H_5)_2} \xrightarrow{C_2H_5I}$$

$$\underset{V}{[n\text{-}CH_3(CH_2)_3OC_6H_4COOCH(CH_3)CH(CH_3)CH_2N^{\oplus}(C_2H_5)_3]I^{\ominus}}$$

1. **3-Метил-4-диэтиламинобутанон-2 (II).** Смесь 109,6 г (1 мол) I, 144 г (2 мол) метилэтилкетона, 45 г (1,5 мол) параформа и 30 мл спирта нагревают при 100° 8—12 часов до получения однородного раствора. Реакционную массу охлаждают, приливают 200 мл эфира, 70 мл 50% раствора едкого натра, эфирный слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром (4×100 мл). Эфирные экстракты сушат сульфатом натрия, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 126 г (80%) II, т. кип. 90—100° (50 мм).

2. **3-Метил-4-диэтиламинобутанол-2 (III).** К 31,5 г (0,2 мол) II приливают 200 мл 50% раствора уксусной кислоты и при перемешивании и охлаждении вносят небольшими порциями 1 кг 2% амальгамы натрия. Выделившуюся ртуть отделяют. К реакционной массе приливают 150 мл эфира, охлаждают и насыщают твердым едким кали. Эфирный слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром (4×150 мл). Эфирные экстракты сушат поташом, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 26 г (82,8%) III, т. кип. 104—110° (30 мм).

3. **α,β-Диметил-γ-диэтиламинопропиловый эфир *п*-н-бутоксибензойной кислоты (IV).** К раствору 212,7 г (1 мол) хлорангидрида *п*-н-бутоксибензойной кислоты в 250 мл безводного бензола при перемешивании и охлаждении приливают раствор 182,8 г (1,15 мол) III в 200 мл бензола. Реакционную смесь кипятят 8 часов и по охлаждении подвергают экстракции 10% раствором соляной кислоты (3×120 мл). Кислые экстракты отделяют, бензол промывают водой. Объединенные водные извлечения насыщают содой, приливают 20—30 мл 10% раствора едкого натра и экстрагируют эфиром (6×200 мл). Эфирные экстракты сушат сульфатом натрия и эфир отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. Получают 296,2 г (88,3%) IV, т. кип. 190—192° (1 мм).

4. **Йодэтилат α,β-диметил-γ-диэтиламинопропилового эфира *п*-н-бутоксибензойной кислоты (V).** К 335 г (1 мол) IV, растворенного в 1 л эфира, приливают 312 г (2 мол) йодистого этила. При стоянии выпадает осадок V, который отфильтровывают и промывают безводным эфиром. Получают 382,9 г (78,1%) V.

СУБЕХОЛИН

Дийодметилат β-диметиламиноэтилового эфира пробковой кислоты.

$$[(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}CH_2CH_2OCO(CH_2)_6COOCH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3]2I^{\ominus}$$

$C_{18}H_{38}I_2N_2O_4$ М. в. 600,3

Синоним: корконий.

Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде, трудно — в этиловом спирте, почти не растворим в ацетоне, эфире и бензоле, т. пл. 164—165°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 2965-62.

Субехолин — оригинальный отечественный препарат, оказывает возбуждающее действие на ганглии и родственные им образования, применяется для возбуждения дыхания при отравлениях наркотиками и анальгетиками, а также в других случаях угрожающего ослабления дыхания. Выпускается в порошке, ампулах или флаконах по 0,05 г с асептическим наполнением (список Б).

Синтез субехолина (III) заключается во взаимодействии хлорангидрида пробковой кислоты (I) с β-диметиламиноэталонолом и последующем превращении образующегося β-диметиламиноэтилового эфира пробковой кислоты (II) с йодистым метилом в III [1].

$$\underset{\text{I}}{ClCO(CH_2)_6COCl} \xrightarrow{HOCH_2CH_2N(CH_3)_2}$$

$$\rightarrow \underset{\text{II}}{(CH_3)_2NCH_2CH_2OCO(CH_2)_6COOCH_2CH_2N(CH_3)_2} \xrightarrow{CH_3I}$$

$$\rightarrow \underset{\text{III}}{[(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}CH_2CH_2OCO(CH_2)_6COOCH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3]2I^{\ominus}}$$

1. β-Диметиламиноэтиловый эфир пробковой кислоты (II). 42,2 г (0,2 мол) I растворяют в 150 мл сухого бензола и при охлаждении с перемешиванием прибавляют раствор 72 г (0,8 мол) диметиламиноэтанола в 150 мл бензола. Реакционную смесь кипятят 4 часа и обрабатывают 50% раствором поташа до pH 10,0, бензольный слой отделяют, водный — экстрагируют бензолом. Объединенные бензольные экстракты сушат поташом, бензол отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 51,5 г (80%) II, т. кип. 164—165° (1 мм).

2. Дийодметилат β-диметиламиноэтилового эфира пробковой кислоты (III). 55 г (0,174 мол) II растворяют в 300 мл безводного ацетона и при 0—5° прибавляют 65 г (0,46 мол) йодистого метила. Смесь кипятят 3—4 часа, охлаждают, фильтруют, осадок промывают ацетоном (50 мл) и перекристаллизовывают из смеси спирта и ацетона. Получают 94 г (90%) III, т. пл. 164—165°.

БАТИЛОЛ *

α-Октадециловый эфир глицерина.

$$CH_2OHCHOHCH_2OC_{18}H_{37}$$

$C_{21}H_{44}O_3$ М. в. 344,58

Синоним: батиловый спирт.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, без вкуса и запаха, легко растворим в горячем спирте и хлороформе, трудно — в эфире, практически не растворим в воде, т. пл. 70—72,5°.

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Ю. В. Марковой.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 2955-62.

Батилол стимулирует лейкопоэз. Применяется для профилактики лучевой болезни при рентгенотерапии, а также для лечения больных хронической лучевой болезнью [1].

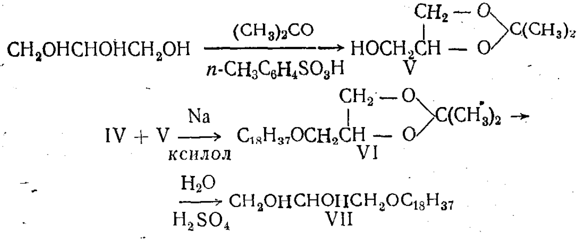
Выпускается в таблетках по 0,02 г (список Б).

Батилол синтезирован различными путями: окислением аллилоктадецилового эфира с последующим омылением получающейся при этом 1,2-окиси аллилоктадецилового эфира [2—5]; конденсацией α-глицерата натрия с октадецилйодидом или глицерин-α-йодгидрина с октадецилатом натрия [5]; взаимодействием 1,2-изопропилиденглицерина с октадецилйодидом или октадецил-*n*-толуолсульфонатом и дальнейшим гидролизом октадецилового эфира 1,2-изопропилиденглицерина [6—8]. Взаимодействие октадецил-*n*-толуолсульфоната (IV) с 1,2-изопропилиденглицерином (V) положено в основу приводимого ниже метода получения батилола (VII) через октадециловый эфир 1,2-изопропилиденглицерина (VI) [1]. Октадецил-*n*-толуолсульфонат (IV) синтезируют из стеариновой кислоты (I) через ее метиловый эфир (II), который восстанавливают с помощью алюмогидрида лития в октадециловый спирт (III) и затем действуют на него *n*-толуолсульфохлоридом в пиридине.

Второе исходное — 1,2-изопропилиденглицерин (V) синтезируют из глицерина и ацетона в присутствии *n*-толуолсульфокислоты.

$$\underset{\text{I}}{C_{17}H_{35}COOH} \xrightarrow[H_2SO_4]{CH_3OH} \underset{\text{II}}{C_{17}H_{35}COOCH_3} \xrightarrow{LiAlH_4} \underset{\text{III}}{C_{18}H_{37}OH} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{n\text{-}CH_3C_6H_4SO_2Cl} \underset{\text{IV}}{C_{18}H_{37}OSO_2C_6H_4CH_3}$$



1. **Метиловый эфир стеариновой кислоты (II).** К 1,5 кг (5,27 мол) I в 12 л метанола при перемешивании приливают в течение 10 минут 150 мл серной кислоты. Реакционную смесь кипятят 1—1½ часа и охлаждают до 8—10°. Выпавший осадок II отфильтровывают, промывают охлажденным метанолом до нейтральной реакции и высушивают на воздухе. Получают 1,545 кг (95,4%) II, т. пл. 38—40°.

2. **Октадециловый спирт (III).** К нагретой до кипения смеси 8 л безводного диизопропилового эфира и 0,1 кг (2,65 мол) алюмогидрида лития приливают в течение 3—4 часов раствор 0,95 кг (3,12 мол) 98% II в 5 л безводного не содержащего перекиси диизопропилового эфира. Массу кипятят при перемешивании 2 часа, охлаждают до 40° и прибавляют 500 мл этилацетата, а затем в течение 1½ часов — раствор

1,18 кг соляной кислоты в 6 л воды. После прибавления всей кислоты перемешивают еще 2 часа при 40°, эфирный слой отделяют и промывают 5% раствором соды и водой. После отгонки эфира в вакууме получают 0,843 кг (98,1%) III с содержанием основного вещества 98,2%, т. пл. 56—58°. Если III получен с более низким содержанием, его перекристаллизовывают из этилацетата (1 : 5).

3. **н-Октадецил-*п*-толуолсульфонат (IV).** К раствору 2 л безводного пиридина и 0,756 кг (3,97 мол) чистого *п*-толуолсульфохлорида при 15—22° прибавляют пятью порциями в течение 1 часа 0,843 кг (3,11 мол) 98% мелкоизмельченного III. Реакционную массу перемешивают 5 часов, после чего прибавляют 7,5 л ледяной воды, перемешивают 4—5 часов и охлаждают до 8—10°. Выделившийся IV отфильтровывают и промывают холодной водой (6×1 л). Пасту IV (содержащую до 20% воды) кипятят в 6 л метанола при размешивании 1½ часа, охлаждают до 8—10° и выпавший IV отфильтровывают, промывают 1 л охлажденного метанола, высушивают на воздухе и перекристаллизовывают из 6,5 л петролейного эфира. Получают 1,128 кг (84,2%) IV с 97,1% содержанием основного вещества, т. пл. 53—55°.

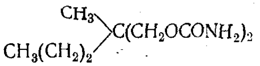
4. ***1,2-Изопропилиденглицерин (V).*** 0,4 кг (4,34 мол) глицерина, 0,95 кг (16,3 мол) ацетона, 1,2 л петролейного эфира и 0,012 кг *п*-толуолсульфокислоты осторожно нагревают до 30°. При этой температуре начинается реакция, которая продолжается 84—96 часов. За это время в колонке Дина — Старка отделяется 190—200 мл воды. Массу охлаждают до комнатной температуры, добавляют 0,012 кг свежеплавленного уксуснокислого натрия, перемешивают 30 минут и фильтруют. Фильтрат упаривают, остаток перегоняют, собирая фракцию с т. кип. 87° (16 мм). Получают 0,48 кг (80% на глицерин) V.

5. **Октадециловый эфир 1,2-изопропилиденглицерина (VI).** 60 г металлического натрия в 10 л безводного ксилола нагревают до 80—90° и при этой температуре и перемешивании в течение 2 часов прибавляют 0,35 кг V. Реакционную массу кипятят 3 часа, затем добавляют в течение 2 часов раствор 1,03 кг (2,3 мол) IV в 6 л безводного ксилола и кипятят 12—15 часов, отбирая периодически пробы для определения конца реакции (по оставшемуся IV методом омыления). По охлаждении до комнатной температуры выпавший *п*-толуолсульфонат натрия отфильтровывают, а от фильтрата отгоняют в вакууме ксилол. Остаток кристаллизуют из 6 л этилового спирта с осветлением фильтрацией через угольный фильтр.

6. **1-Октадециловый эфир глицерина (VII).** Спиртовой раствор VI, полученный от предыдущей стадии, и 0,625 л 1 н. раствора серной кислоты кипятят с размешиванием 4 часа и оставляют при комнатной температуре на 10—12 часов. Выпавший VII отфильтровывают, промывают спиртом (2×1 л) и сушат на воздухе. Получают 0,565 кг (69,2% на IV) VII с содержанием основного вещества 99%.

МЕПРОТАН *

Дикарбамат 2-метил-2-н-пропил-1,3-пропандиола.



$C_9H_{18}N_2O_4$ М. в. 218,26

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Е. Г. Поповой.

Синонимы: мепробамат, андаксин, мильтаун.

Белый кристаллический порошок, без запаха или со слабым запахом, плохо растворим в воде, растворим в спирте и ацетоне. т. пл. 104—106°.

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 406).

Мепротан оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему, усиливает действие снотворных и анальгетиков, уменьшает тонус скелетной мускулатуры. Применяется при лечении различных нервно-психических заболеваний, ослабляет состояние внутренней напряженности, нормализует сон. Может применяться при заболеваниях суставов со спазмами мышц и других заболеваниях, сопровождающихся повышенным тонусом скелетной мускулатуры.

Выпускается в таблетках по 0,2 и 0,4 г (список Б).

Синтез мепротана (V) впервые был осуществлен при действии на 2-метил-2-н-пропил-1,3-пропандиол (IV) фосгена в присутствии антипирина с последующим превращением образующегося при этом бис-хлоругольного эфира в дикарбамат при обработке аммиаком [1]. В дальнейшем бис-хлоругольный эфир IV получали с использованием в качестве растворителя тетрагидрофурана [2]. Однако работа с фосгеном затрудняет применение этой схемы синтеза в производственных условиях.

Известны методы получения карбаматов высших одноатомных спиртов нагреванием спиртов с простейшими уретанами в присутствии алкоголята натрия [3]. Лучшие результаты получают при использовании алкоголята алюминия [4] или хлористого алюминия [5]. Этот метод исключает применение фосгена и обеспечивает удовлетворительные выходы IV (61%). Однако стадия приготовления метилуретана значительно усложняет процесс. Заслуживает внимания синтез V взаимодействием IV с мочевиной при пониженном давлении в присутствии уксуснокислого свинца, хлористого кобальта или хлористого цинка в качестве катализаторов [6]. Наиболее приемлемым методом синтеза V является пропускание сухого хлористого водорода в суспензию цианата натрия в хлороформном растворе IV [7]. IV получают из пропионового альдегида (I), который путем кротоновой конденсации переводят в 2-метилпентеналь (II) [8]. Последний восстанавливают с никелем Ренея в 2-метилвалериановый альдегид (III) [9]. При взаимодействии III с формальдегидом и щелочью в метанольном растворе образуется IV [1, 10].

$$\underset{\text{I}}{CH_3CH_2CHO} \xrightarrow{NaOH} \underset{\text{II}}{CH_3CH_2CH = C(CH_3)CHO} \xrightarrow{H_2/Ni}$$

$$\rightarrow \underset{\text{III}}{CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)CHO} \xrightarrow[NaOH]{CH_2O} \underset{\text{IV}}{\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3(CH_2)_2 \end{matrix}\!\!>\!C(CH_2OH)_2} \rightarrow$$

$$\xrightarrow[HCl]{NaOCN} \underset{\text{V}}{\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3(CH_2)_2 \end{matrix}\!\!>\!C(CH_2OCONH_2)_2}$$

1. 2-Метилпентеналь (II). Раствор 0,13 кг (3,1 мол) 95% едкого натра в 2 *л* воды нагревают до 50° и при перемешивании за 1 час *при* температуре 50—65° добавляют 4 кг (55 мол) 80% I. Затем реакционную массу быстро охлаждают до 20°, прибавляют 0,65 *л* 15% *серной*

кислоты до pH 4,0, дают отстояться, верхний слой отделяют, сушат сульфатом натрия. Получают 1,9 кг (66%) 93% II, т. кип. 75—80° (100 мм).

2. **2-Метилвалериановый альдегид (III).** Раствор 3 кг (28,4 мол) 93% II в 7,5 л безводного метанола гидрируют в автоклаве с 0,21 кг пасты никеля Ренея при 5 атм. и 45—55° с перемешиванием в течение 3—3½ часов. Катализатор отфильтровывают, промывают 0,3 л метанола и метанольный раствор III используют на следующей стадии.

3. **2-Метил-2-н-пропил-1,3-пропандиол (IV).** К метанольному раствору III, полученному на предыдущей стадии, прибавляют 9 кг (45 мол) 36% формалина, а затем в течение 1—1½ часов при 25—28° приливают раствор 1,9 кг (45 мол) 95% едкого натра в 10 л метанола и оставляют на 4 часа. Затем реакционную массу кипятят 4—4½ часа, отгоняют метиловый спирт до тех пор, пока температура в парах достигнет 95°, остаток охлаждают до 30—35°, добавляют 3,5 л воды, подкисляют 2,2 л соляной кислоты до pH 4,0 и экстрагируют дихлорэтаном (4 раза по 8; 4; 4 и 2 л). Экстракты объединяют, дихлорэтан отгоняют, остаток разгоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 107—110° (4 мм). Получают 2,4—2,5 кг IV, который для очистки растворяют при нагревании до 40—50° в 2,5 л безводного дихлорэтана, охлаждают до 2—3° и оставляют при этой температуре на 5—6 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 0,2 л дихлорэтана. Получают 1,75 кг (47%) IV, т. пл. 52—55°.

4. **Дикарбамат 2-метил-2-н-пропил-1,3-пропандиола (V).** 4 кг (30,3 мол) IV растворяют в 39 л хлороформа, прибавляют 5 кг (76,9 мол) цианата натрия и охлаждают до температуры 0—(+2°), после чего в реакционную массу через барботер пропускают сильный ток сухого хлористого водорода при перемешивании и температуре 0—(+5°) 11—13 часов, а затем без перемешивания 15—18 часов. Хлороформ отгоняют в вакууме (45°, 100—150 мм) при размешивании. К твердому остатку приливают 30 л дистиллированной воды и нагревают при 85—90° 30—40 минут до полного растворения осадка. Раствор охлаждают до 18—20° и фильтруют. Получают 8,5—8,8 кг пасты V, которую перекристаллизовывают из водного спирта (5,08 л спирта + + 18,4 л воды) с добавлением угля (0,6 кг). Осадок отфильтровывают и отмывают дистиллированной водой (60 л) до отсутствия ионов хлора. Получают 4,124 кг (62,5%) V, т. пл. 104—106°.

НИТРАНОЛ *

Дифосфат тринитрата триэтаноламина.

$$N(CH_2CH_2ONO_2)_3 \cdot 2H_3PO_4$$

$C_6H_{12}N_4O_9 \cdot 2H_3PO_4$ М. в. 480,2

Синоним: метамин.

Белый мелкокристаллический порошок, растворим в спирте, разведенных минеральных кислотах, практически не растворим в хлороформе и эфире, т. разл. 106—110° (в пределах 1—2° при подъеме температуры 2—3° в минуту в запаянном капилляре).

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 465).

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием докт. хим. наук П. М. Кочергина.

Нитранол расширяет коронарные сосуды. Действует медленнее, но более продолжительно, чем нитроглицерин. Применяется для предупреждения приступов стенокардии.

Выпускается в таблетках по 0,002 г (список Б).

Известны способы получения нитранола (III) путем взаимодействия триэтаноламина (I) с нитрующей смесью [1—3] концентрированной азотной кислотой в среде уксусного ангидрида [4] и концентрированной азотной кислотой с последующей отгонкой избыточной кислоты в вакууме [5]. Первый способ является преимущественным. После нитрования I реакционную массу разбавляют водой и нейтрализуют бикарбонатом натрия, выделившееся основание тринитрата триэтаноламина (II) экстрагируют эфиром и с помощью ортофосфорной кислоты выделяют дифосфат III, который очищают переводом в основание и повторной обработкой ортофосфорной кислотой

$$\underset{I}{N(CH_2CH_2OH)_3} \xrightarrow[2)\,NaHCO_3]{1)\,HNO_3 + H_2SO_4} \underset{II}{N(CH_2CH_2ONO_2)_3}$$

$$\xrightarrow{H_3PO_4} \underset{III}{N(CH_2CH_2ONO_2)_3 \cdot 2H_3PO_4}$$

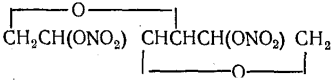
1. Тринитрат триэтаноламина (II). К нитрующей смеси, приготовленной из 92 г (1,5 мол) 98% азотной кислоты, 1 г мочевины и 117 г 95% серной кислоты, охлажденной до —5—10°, прибавляют при перемешивании и охлаждении 22,4 г (0,15 мол) свежеперегнанного I, так чтобы температура массы не превышала —5°. Реакционную массу перемешивают еще 1 час при той же температуре, затем выливают в смесь 0,6 кг льда и 0,9 л воды и прибавляют небольшими порциями бикарбонат натрия до нейтральной реакции по бромтимоловому синему. После отстаивания реакционную массу декантируют с осадка неорганических солей; к остатку солей прибавляют 500 мл эфира, смесь перемешивают, эфирный слой отделяют, промывают водой (2×200 мл), сушат сульфатом натрия, фильтруют и тут же выделяют III добавлением фосфорной кислоты. (При хранении II быстро полимеризуется с образованием смолообразных веществ.)

2. Нитранол (III). К раствору 40 г 90% ортофосфорной кислоты в 200 мл безводного эфира прибавляют постепенно при температуре не выше 18° полученный на предыдущей стадии эфирный раствор II. Выделившийся осадок III отфильтровывают, промывают эфиром (2×150 мл) и сразу же подвергают очистке. Для этого III размешивают в 300 мл воды до полного растворения, прибавляют бикарбонат натрия до щелочной реакции и выделившееся свободное основание экстрагируют эфиром (380 мл), эфирный раствор промывают 2 раза водой до нейтральной реакции по конго, сушат сульфатом натрия и прибавляют ортофосфорную кислоту, как описано выше. После высушивания при комнатной температуре в вакууме над едким кали получают 50,6 г (70% на I) III.

Стойкость III в значительной степени зависит от его чистоты. Недостаточно очищенный препарат через короткое время темнеет, приобретает характерный запах и в дальнейшем начинает разлагаться с выделением окислов азота. II и III чувствительны к удару, поэтому в работе с ними необходимо соблюдать предосторожности, которые обязательны при получении взрывчатых веществ.

НИТРОСОРБИД *

Динитрат 1,4 : 3,6-диангидро-D-сорбита.



$C_6H_8N_2O_8$ М. в. 236,15

Синоним: изосорбиддинитрат.

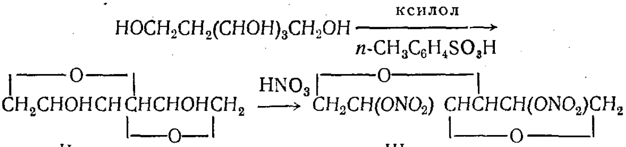
Белый мелкокристаллический порошок, без запаха, легко растворим в хлороформе, эфире, трудно — в спирте, не растворим в воде, т. пл. 69—72°, $[\alpha]^{20}_D$ от +133 до +140° (1% раствор в 95° спирте).

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3212-64.

Нитросорбид расширяет коронарные сосуды, применяется при хронической коронарной недостаточности для предупреждения приступов стенокардии, а также при заболеваниях, сопровождающихся спазмами периферических сосудов (эндартериит и др.).

Выпускается в таблетках по 0,005 и 0,01 г (список Б).

Нитросорбид (III) получают из сорбита (I) путем его дегидратации в присутствии катализаторов кислого характера и последующего нитрования полученного сорбида (II) концентрированной азотной кислотой или смесью азотной и серной кислот [1, 2].



II III

1. **Сорбид (II).** Смесь 7,5 л безводного ксилола, 2 кг (13 мол) 94,4% измельченного пищевого I и 0,1 кг *п*-толуол-сульфокислоты (0,52 мол) кипятят 8—10 часов до прекращения выделения воды, которую отгоняют с ксилолом и отделяют в водоотделителе. Реакционную массу охлаждают до 20°, ксилол отделяют декантацией, остаток растворяют в 10 л воды, раствор кипятят 1 час с 0,5 кг угля, охлаждают до 50—60° и фильтруют. После отгонки воды в вакууме получают 1,5 кг технического II, который очищают перегонкой в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 162—175° (7—8 мм). Выход 98% II—1,06 кг (69% на I). Это светло-желтое масло, кристаллизующееся при охлаждении, $[\alpha]^{20}_D$+44,18 (С 2,2, в воде). Чистый II имеет т. пл. 62—64° (из этилацетата), $[\alpha]^{24}_D$+44,8° (С 2,2, в воде). Для нитрования пригоден 98% II.

2. **Нитросорбид (III).** К 0,755 кг (11,8 мол) 98% азотной кислоты при охлаждении и перемешивании прибавляют из капельной воронки в течение 1½ часов жидкий сироп, приготовленный из 0,1 кг (0,67 мол) II и 15 мл воды, поддерживая температуру реакционной массы в пределах 15—18°. По окончании прибавления II массу перемешивают 30 минут при 14—18°, затем выливают в 3 л холодной воды, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной

* Пересмотрено и отредактировано с участием докт. хим. наук *П. М. Кочергина*.

реакции по конго. Получают 175—180 г III с влажностью 30—40%, который кристаллизуют из 0,28 л спирта. После высушивания при 35—40° получают 133 г (84% на II, или 58% на I) чистого III с константами, указанными выше.

По степени огне- и взрывоопасности производство III относится к категории «А». Нитросорбид, как и многие другие эфиры азотной кислоты, взрывоопасен. Особенно необходимо проявлять осторожность в проведении операций, где при несоблюдении технологического процесса возможны перегревы. В связи с взрывоопасностью нельзя растирать III в больших количествах.

МИЕЛОСАН

1,4-Диметансульфонилоксибутан.

$$CH_3SO_2O(CH_2)_4OSO_2CH_3$$

$C_6H_{14}O_6S_2$ М. в. 246,30

Синонимы: бусульфан, милеран.

Белый кристаллический порошок, плохо растворим в горячем спирте и ацетоне, практически не растворим в воде, т. пл. 115—119°.

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 433).

Миелосан оказывает угнетающее влияние на миелоидную ткань, применяется внутрь при обострениях хронического миелолейкоза (лейкемическая форма).

Выпускается в таблетках по 0,002 г (список А).

Миелосан получают реакцией 1,4-бутандиола (I) с метансульфохлоридом (II) в присутствии пиридина [1—5].

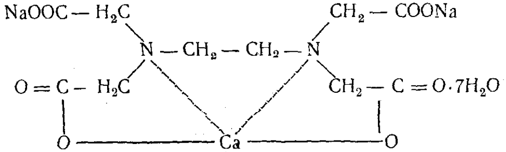
$$\underset{I}{HO(CH_2)_4OH} + \underset{II}{2CH_3SO_2Cl} \xrightarrow{C_5H_5N} \underset{III}{CH_3OSO_2(CH_2)_4OSO_2CH_3}$$

К охлажденной до 0° смеси 14 л безводного пиридина и 2 кг (22,22 мол) I прибавляют в течение 3½—4 часов при 5—6° и перемешивании 5,111 кг (44,63 мол) II. После 4 часов перемешивания при температуре не выше 10° осадок III отфильтровывают, промывают 20% соляной кислотой (7 л), водой, 5% раствором бикарбоната натрия (~5 л), водой до нейтральной реакции, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из спирта. Получают 4,24 кг (77,2%) миелосана (III).

Метансульфохлорид (II) сильно раздражает слизистые оболочки глаз, носа и горла. Миелосан при попадании на кожу и слизистые оболочки может вызывать раздражение. Работа с II и III должна производиться под тягой и в перчатках.

ТЕТАЦИН-КАЛЬЦИЙ

Динатриево-кальциевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты.



$C_{10}H_{12}N_2O_8CaNa_2 \cdot 7H_2O$ М. в. 500,4

Синонимы: содиум кальциум эдетат, эдтакол Спофа.

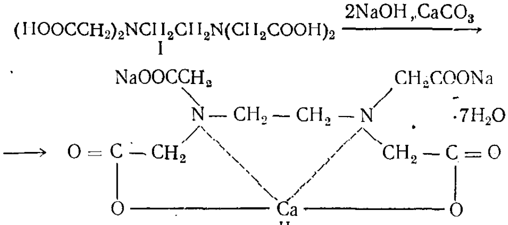
Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде с образованием мутных растворов, не растворим в спирте и эфире.

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 2984-62.

Тетацин-кальций относится к группе комплексонов. Применяется при острых и хронических отравлениях тяжелыми и редкоземельными элементами и их солями [1].

Выпускается в ампулах по 10 мл 10% раствора и таблетках по 0,5 г.

Для получения тетацин-кальция (II) этилендиаминтетрауксусную кислоту (I) обрабатывают рассчитанным количеством едкого натра и избытком карбоната кальция [2,3]. Полученный водный раствор II поступает на ампулирование [4]. Для получения II в сухом виде, пригодного и для таблетирования, II осаждают из водного раствора спиртом и сушат. Все процессы по получению II проводят в стеклянной, эмалированной или фарфоровой аппаратуре, чтобы избежать образования комплексов с металлами.



II

К 1,24 л (9,3 мол) 7,5 н. раствора химически чистого едкого натра при перемешивании присыпают 1,36 кг (4,65 мол) I. Температура повышается до 35°, и смесь загустевает. Реакционную массу нагревают до 80—90° и при перемешивании присыпают 0,697 кг (6,97 мол) углекислого кальция (порциями по 15—20 г). Смесь перемешивают при 95° в течение 1 часа, охлаждают до 70—80° и фильтруют. Осадок промывают дистиллированной водой (2×330 мл). Получают 2,8 л раствора с содержанием около 50% (по объему) II. Этот раствор выливают в 7,8 л спирта-ректификата при 18—20° и перемешивают 10—12 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат при 60°. Получают 1,952 кг (87,4%) II с содержанием влаги 26,2%.

ЭТАНОЛМЕРКУРИХЛОРИД *

$$ClHgCH_2CH_2OH$$

C_2H_5ClHgO М. в. 281,10

Белый или белый с желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок или белые пластинчатые кристаллы, растворим в кипя-

* *Пересмотрено и отредактировано с участием Г. М. Кадатского.*

щей воде (1 : 60) и в кипящем спирте (1 : 30), в эфире практически не растворим.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3663-68.

Этанолмеркурихлорид является компонентом препарата диоцид [1].

Этанолмеркурихлорид (III) получают взаимодействием уксуснокислой ртути (I) с этиленом и последующей обработкой этанолмеркуриацетата (II) хлористым натрием [2—4].

$$\underset{\text{I}}{(CH_3COO)_2Hg} \xrightarrow{C_2H_4,\,H_2O} \underset{\text{II}}{CH_3COOHgCH_2CH_2OH} \xrightarrow{NaCl} \underset{\text{III}}{ClHgCH_2CH_2OH}$$

В автоклав помещают раствор 500 г (1,57 мол) окисной уксуснокислой ртути (I) в 2 л воды и нагнетают этилен до 10 атм. Перемешивают при комнатной температуре до прекращения поглощения этилена. Реакционную массу фильтруют и к фильтрату, содержащему II, при перемешивании прибавляют в течение 2 часов 120 мл 26% раствора хлористого натрия. Выпадает осадок труднорастворимых побочных соединений с повышенным содержанием ртути. Перемешивают 2 часа, осадок фильтруют, промывают 50 мл воды, сушат и используют для регенерации ртути.

К фильтрату в течение 30 минут прибавляют 150 мл 26% раствора хлористого натрия, оставляют на 10 часов, после чего осадок III отфильтровывают, промывают в несколько приемов 200 мл воды, этанолом и сушат. Получают 180 г (41%) этанолмеркурихлорида (III).

ПРОМЕРАН

3-Хлормеркури-2-метоксипропилмочевина.

$$H_2NCONHCH_2CH(OCH_3)CH_2HgCl$$

$C_5H_{11}ClHgN_2O_2$ М. в. 367,20

Синонимы: хлормеродрин, новогидрин.

Белый кристаллический порошок, мало растворим в воде, ацетоне, спиртах, не растворим в эфире и хлороформе, т. пл. 148—154° (разл.).

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 564).

Промеран является ртутным диуретиком, эффективным при приеме внутрь, применяется при застойных явлениях у больных недостаточностью кровообращения, при поражениях печени, а также при нефрозах. В ряде случаев промеран может заменить инъекции меркузала.

Выпускается в таблетках по 0,0183 г, что соответствует 0,01 г ртути (список А).

Синтез промерана (IV) осуществляют взаимодействием аллилмочевины (I) в метиловом спирте с уксуснокислой ртутью (II) с последующим превращением образующейся 3-ацетоксимеркури-2-метоксипропилмочевины (III) с помощью хлористого натрия в 3-хлормеркури-2-метоксипропилмочевину — промеран (IV) [1, 2].

$$\underset{I}{NH_2CONHCH_2CH=CH_2} + \underset{II}{Hg(OCOCH_3)_2} \xrightarrow{CH_3OH}$$

$$\xrightarrow{} \underset{III}{NH_2CONHCH_2CH(OCH_3)CH_2HgOCOCH_3} \xrightarrow{NaCl}$$

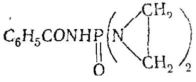
$$\xrightarrow{} \underset{IV}{NH_2CONHCH_2CH(OCH_3)CH_2HgCl}$$

3-Хлормеркури-2-метоксипропилмочевина (IV). 0,475 кг (5,75 мол) I, 2,3 л метанола и 0,05 кг ледяной уксусной кислоты нагревают до кипения и при перемешивании в течение 15 минут прибавляют 1,46 кг (4,43 мол) 96,6% II. Кипятят 6 часов, охлаждают до 20°, фильтруют и при перемешивании добавляют раствор 0,28 кг (4,74 мол) хлористого натрия в 0,86 л воды. При этом выделяется IV. Массу оставляют на 3 часа при 10°, IV отфильтровывают и промывают 1,1 л холодной воды. Получают 1,177 кг IV, т. пл. 143—145°, который перекристаллизовывают из 25,6 л спирта с углем (0,1 кг). Выход IV 1,1 кг (63,3% на I), т. пл. 148—154° (разл.).

II. ФОСФОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ*

БЕНЗОТЭФ

Диэтиленимид бензоиламидофосфорной кислоты.



$C_{11}H_{14}N_3O_2P$ М. в. 251,23

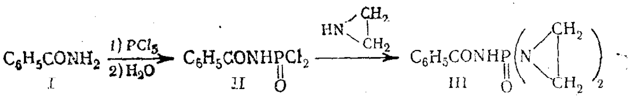
Белый мелкокристаллический порошок, без запаха, растворим в воде, спирте, ацетоне, хлороформе. Водные растворы препарата легко гидролизуются.

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3163-63.

Бензотэф — оригинальный отечественный препарат, относится к цитостатикам алкилирующего типа действия, применяется внутривенно при раке яичника, молочной железы, раке легкого с метастазами [1].

Выпускается в ампулах, содержащих по 0,024 г стерильного порошка (список А).

Исходным веществом при синтезе бензотэфа (III) является бензамид (I) [2]. Взаимодействием I с пятихлористым фосфором и последующей обработкой продукта реакции водой [3, 4] или муравьиной кислотой [4, 5] получают дихлорангидрид бензоиламидосфосфорной кислоты (II). Взаимодействием II с этиленимином в бензоле в присутствии триэтиламина синтезируют III.



1. Дихлорангидрид бензоиламидофосфорной кислоты (II). К смеси 24,2 г (0,2 мол) I и 41,8 г (0,2 мол) пятихлористого фосфора быстро приливают 100 мл безводного бензола и нагревают до 50°. Через 10—15 минут реакционную массу выливают на плоскую тарелку и оставляют на воздухе на 12 часов. Кристаллы промывают холодной водой и сушат на воздухе. Выход 43,5 г (91,5%), т. пл. 95—96° (при скорости нагрева 1—3° в минуту).

2. Диэтиленимид бензоиламидофосфорной кислоты (III). К раствору 7,4 г (0,17 мол) этиленимина и 8,7 г (0,08 мол) триэтиламина

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Т. С. Сафоновой.

в 20 мл безводного бензола прибавляют 6 г (0,025 мол) II в 700 мл бензола, перемешивают 3 часа при 20—25°. Осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают и промывают бензолом. Бензольные растворы объединяют, упаривают в вакууме, кристаллы отделяют, промывают охлажденным бензолом и получают 3,9 г (65%) технического III, который перекристаллизовывают из бензола.

При попадании на кожу и слизистые оболочки III может вызвать раздражение.

НИБУФИН

п-Нитрофениловый эфир ди-*н*-бутилфосфиновой кислоты.

$$n\text{-}O_2NC_6H_4OP(O)(н\text{-}C_4H_9)_2$$

$C_{11}H_{22}NO_4P$ М. в. 299,30

Жидкость желтого цвета, без запаха, растворима в воде (1 : 3000) и органических растворителях, т. кип. 193—196° ($1 \cdot 10^{-3}$ мм); 205—206° (0,2 мм); n_D^{20} 1,525—1,528, d^{20}_4 1,131—1,133.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 3225-64.

Нибуфин — оригинальный отечественный антихолинэстеразный препарат, применяется при атониях мускулатуры желудочно-кишечного тракта, а также в качестве миотического и противоглаукоматозного средства.

Выпускается в ампулах по 5 мл 0,033% раствора (для инъекций) и во флаконах по 10 мл 0,033% раствора (глазные капли) (список А).

Синтез нибуфина осуществляется по следующей схеме. При действии треххлористого фосфора на безводный спирт (I) получают диэтилфосфористую кислоту (II), которая, реагируя с н-бутилмагнийбромидом (III), образует дибутилфосфинистую кислоту (IV) [1]. При окислении последней перекисью водорода получают дибутилфосфиновую кислоту (V). Взаимодействие V с пятихлористым фосфором в среде бензола дает хлорангидрид дибутилфосфиновой кислоты (VI), который с *п*-нитрофенолом (VII) в присутствии триэтиламина образует нибуфин (VIII) [2].

$$\underset{\text{I}}{C_2H_5OH} \xrightarrow{PCl_3} \underset{\text{II}}{(C_2H_5O)_2POH} \xrightarrow[\text{III}]{н\text{-}C_4H_9MgBr} \underset{\text{IV}}{(н\text{-}C_4H_9)_2POH} \xrightarrow{H_2O_2}$$

$$\underset{\text{V}}{(н\text{-}C_4H_9)_2P(O)OH} \xrightarrow{PCl_5} \underset{\text{VI}}{(н\text{-}C_4H_9)_2P(O)Cl} \xrightarrow[\text{VII}]{n\text{-}OHC_6H_4NO_2} \underset{\text{VIII}}{n\text{-}O_2NC_6H_4OP(O)(н\text{-}C_4H_9)_2}$$

1. Диэтилфосфористая кислота (II). К 133 мл (2,28 мол) безводного спирта (I) при температуре +2° и перемешивании по каплям прибавляют 105 г (0,76 мол) треххлористого фосфора. Затем в вакууме при непрерывной подаче через капилляр сухого углекислого газа удаляют хлористый водород, хлористый этил и хлорокись фосфора, после чего вещество дважды перегоняют. Выход 79 г (75%) II, т. кип. 68—70° (9—10 мм), n^{20}_D 1,405—1,408.

2. Дибутилфосфиновая кислота (V). К 45,2 г (1,86 мол) магниевых стружек, активированных йодом, в 600 мл безводного эфира по каплям прибавляют 255 г (1,86 мол) н-бромистого бутила. К полученному III при охлаждении льдом и перемешивании в течение 3 часов прибавляют 79 г (0,57 мол) II, после чего нагревают 2 часа при кипении эфира. Смесь выливают на лед (450 г), подкисляют 147 мл концентрированной соляной кислоты (по конго) и для удаления ионов магния добавляют 95,5 мл ортофосфорной кислоты, а затем 235 мл 25% водного аммиака до щелочной реакции. Выпавший осадок магний-аммониевой соли ортофосфорной кислоты отфильтровывают, промывают 100 мл бензола, фильтрат упаривают в открытой чашке до кристаллизации растворенных неорганических солей. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают 100 мл бензола, фильтрат снова упаривают. Операцию повторяют 2—3 раза до полного удаления солей.

К упаренному раствору IV при температуре не выше 50° порциями (около 0,5 мл) прибавляют 260 мл 30% перекиси водорода. Прибавление длится около $2^1/_2$ часов. По окончании реакции смесь оставляют на ночь, V отфильтровывают, растворяют в 85 мл эфира, эфирный слой отделяют от водного слоя и эфир отгоняют. Получают 71,2 г (70%) V.

3. Хлорангидрид дибутилфосфиновой кислоты (VI). К раствору 71,2 г (0,4 мол) V в 350 мл бензола при перемешивании порциями по 1—2 г вносят 83,4 г (0,4 мол) мелкорастертого пятихлористого фосфора. Температуру поддерживают в пределах 32—34°. Реакционную массу кипятят $1^1/_2$ часа и упаривают в вакууме (40—50 мм) с подачей сухого углекислого газа. Остаток дважды фракционируют в вакууме. Получают 63 г (80% на V) VI, т. кип. 142—144° (11 мм), d^{20}_4 1,0296; n^{20}_D 1,463.

VI — бесцветная жидкость с резким запахом, разлагается водой с сильным разогреванием, на воздухе быстро гидролизуется до кислоты. Хранят в запаянных ампулах.

4. *п*-Нитрофениловый эфир дибутилфосфиновой кислоты (VIII) К раствору 44,5 г (0,32 мол) VII (т. кип. 114°) в 500 мл безводного эфира добавляют 63 г (0,32 мол) VI и затем при 25—28° и энергичном перемешивании вносят раствор 32,4 г (0,32 мол) триэтиламина в 100 мл эфира. Нагревают 2 часа при 100° и оставляют на ночь. Гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, промывают 100 мл эфира, эфирные растворы упаривают и остаток фракционируют в вакууме. Получают 68 г (70%) VIII, т. кип. 205—206° (0,2 мм).

Нибуфин VIII токсичен, опасно попадание в рот или царапину на коже. Все работы с ним необходимо производить в перчатках. Следует соблюдать особую осторожность при фильтрации эфирного раствора нибуфина, при выгрузке и очистке аппаратуры и разливе ампул. Разрушается VIII концентрированным раствором щелочи.

ФОСФАКОЛ

п-Нитрофениловый эфир диэтилфосфорной кислоты.

$$(C_2H_5O)_2\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{P} - OC_6H_4NO_2\text{-}n$$

$C_{10}H_{14}NO_6P$ — М. в. 275,20

Синонимы: минтакол, солюглауцит.

Прозрачная маслянистая жидкость желтоватого цвета, легко растворима в спирте, эфире, бензоле, растворима в воде (1 : 1000), d^{20}_{20} 1,274—1,280, n^{20}_D 1,506—1,510. Фосфакол стабилен в разбавленных кислотах, но очень быстро гидролизуется щелочами, дистиллированная вода с pH от 5,0 до 6,0 гидролизует <1% препарата за 62 дня.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 525-62 (1963, сб. 2, стр. 153).

Фосфакол — активный антихолинэстеразный препарат, применяется в качестве миотического и противоглаукоматозного средства.

Выпускается в склянках по 10 *мл* раствора 1 : 5000, 1 : 7500, 1 : 10 000 (список А).

Фосфакол (III) может быть получен при взаимодействии п-нитрофенола с хлорокисью фосфора в присутствии катализатора — хлористого калия — с последующей обработкой образующегося хлорангидрида п-нитрофенилфосфорной кислоты этиловым спиртом [1] *или из п-нитрофенолята натрия и диэтилхлорфосфата в ацетонитриле* [2]. Однако наиболее удобен следующий метод синтеза III: взаимодействием треххлористого фосфора со спиртом получают диэтилфосфористую кислоту (I), при хлорировании которой образуется диэтилхлорфосфат (II). Последний с *п*-нитрофенолом дает III [3].

$$C_2H_5OH \xrightarrow{PCl_3} \underset{\text{I}}{(C_2H_5O)_2POH} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{II}}{(C_2H_5O)_2P(=O)Cl}$$

$$\xrightarrow[\text{Cu}]{n\text{-}HOC_6H_4NO_2} \underset{\text{III}}{(C_2H_5O)_2P(=O)OC_6H_4NO_2\text{-}n}$$

1. **Диэтилфосфористая кислота (I).** К 550 г (4 мол) треххлористого фосфора при 0° и перемешивании за $2^1/_2$—3 часа прибавляют 553 г (12 мол) безводного спирта и оставляют на 15—30 минут при этой температуре.

2. **Диэтилхлорфосфат (II).** Полученный на предыдущей стадии I *хлорируют газообразным хлором при температуре* (—5) — (+5)° до появления неисчезающей желто-зеленой окраски раствора (4—5 часов). От реакционной массы в вакууме в течение 6 часов оттягивают остатки хлористого водорода, хлористого этила и хлора. Затем массу нагревают до 50° и выдерживают при этой температуре, пока остаточное давление в системе не достигнет 20—10 мм, затем вещество перегоняют в вакууме. Получают 629 г (91%) II, т. кип. 93—95° (18 мм).

3. ***п*-Нитрофениловый эфир диэтилфосфорной кислоты (III).** К смеси 227 г (2,14 мол) безводного углекислого натрия, 8,7 г (0,13 мол) медного катализатора, 1,5 л безводного ацетона, 242,5 г (1,74 мол) *п*-нитрофенола при перемешивании приливают за 20—30 минут 300 г (1,74 мол) II. Реакционную массу кипятят 4 часа (59—62°), охлаждают до 20°, фильтруют, осадок промывают 750 мл ацетона. Фильтрат и промывной ацетон объединяют и упаривают в вакууме при 20—15 *мм* и 17—20°. К остатку приливают 1 л воды, нижний слой отделяют, промывают 5% раствором соды (2×1,5 л и 1×1 л) до исчезновения желтого окрашивания промывных вод, затем водой (3×1 л), сушат суль-

фатом натрия и нагревают в вакууме (55—60°, 6—15 мм) 3—5 часов для удаления следов ацетона. Получают 373 г (78%) III.

Фосфакол является сильнодействующим отравляющим веществом, при работе с которым необходимо соблюдать осторожность. При незначительном отравлении резко сужаются зрачки, подергиваются веки, при сильном отравлении — рвота, слабость, замедленный пульс, смерть. Противоядие — уколы атропина.

ПИРОФОС

Тетраэтиловый эфир монотиопирофосфорной кислоты.

$$(C_2H_5O)_2\underset{\underset{O}{\|}}{P} - O - \underset{\underset{S}{\|}}{P}(OC_2H_5)_2$$

$C_8H_{20}O_6P_2S$ М. в. 306,26

Синоним: фосарбин.

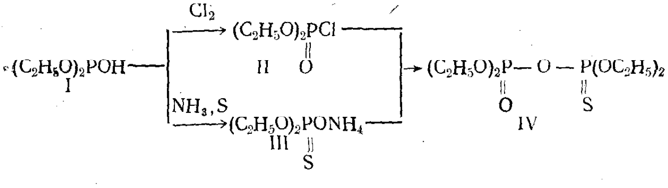
Подвижная, бесцветная или светло-желтая жидкость со специфическим запахом, хорошо растворима в органических растворителях, плохо — в воде, d_{20} 1,189—1,192, n^{20}_D 1,448—1,449.

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 836-63 (1963, сб. 3, стр. 175).

Пирофос — оригинальный отечественный антихолинэстеразный препарат, применяется в качестве миотического и противоглаукоматозного средства [1].

Выпускается во флаконах по 10 мл 0,01% масляного раствора (список А).

Пирофос образуется при взаимодействии диэтилхлорфосфата (II) с аммонийной солью диэтилового эфира тиофосфорной кислоты (III) [2, 3]. Исходным веществом для получения II и III является диэтилфосфористая кислота (I) (стр. 33), которая при хлорировании дает II, а при взаимодействии с газообразным аммиаком и порошкообразной серой — III.



1. Тетраэтиловый эфир монотиопирофосфорной кислоты (IV). 27,6 г (0,2 мол) I (т. кип. 70—71° при 10 мм) растворяют в 60 мл безводного эфира. К раствору прибавляют 6,4 г (0,2 грамм-атома) порошкообразной серы и при перемешивании и температуре 30—33° (внешнее охлаждение) пропускают ток сухого аммиака до насыщения (~30 минут). Расходуется 3,4 г (0,2 мол) аммиака. Образовавшийся III выпадает в виде белых шелковистых кристаллов.

Избыток аммиака и эфир удаляют в вакууме. К остатку прибавляют 100 мл безводного эфира и при комнатной температуре постепенно приливают 34,5 г (0,2 мол) II (т. кип. 86—87° при 11 мм), перемешивают 6 часов при кипении, охлаждают, осадок хлористого аммония отфиль-

тровывают и промывают 45 *мл эфира*, эфирный экстракт упаривают, вновь отфильтровывают хлористый аммоний и непрореагировавшую серу, остаток перегоняют в вакууме (11,5 мм). Собирают фракцию с т. кип. 132—137° (48,8 г), которую отфильтровывают от хлористого аммония и серы, и вновь перегоняют в вакууме. Получают 41,7 г (68,1%) IV, т. кип. 130—132° (2 мм).

АРМИН

Смешанный этиловый и *n*-нитрофениловый диэфир этилфосфиновой кислоты.

$$n\text{-}NO_2C_6H_4OP(C_2H_5)OC_2H_5 \quad (P{=}O)$$

$C_{16}H_{14}NO_5P$ М. в. 259,2

Маслянистая прозрачная жидкость от желтого до темного цвета, мало растворима в воде, легко растворима в спирте, эфире и бензоле; d_{20} 1,255—1,260, $n^{20}{}_D$ 1,522—1,527.

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются ВТУ-Ф № 2183-56.

Армин — оригинальный отечественный антихолинэстеразный препарат, применяется в качестве *миотического* и противоглаукоматозного средства в виде глазных капель [1].

Выпускается во флаконах по 10 мл 0,01% и 0,005% раствора (список А).

Синтез армина осуществляют из триэтилфосфита (I), получаемого при взаимодействии спирта и треххлористого фосфора в присутствии диметиланилина [2—4]. I изомеризуют с помощью йодистого этила в этиловый эфир этилфосфиновой кислоты (II), который обработкой пятихлористым фосфором в среде четыреххлористого углерода превращают в хлорангидрид этоксиэтилфосфиновой кислоты (III), образующий с *n*-нитрофенолом (IV) армин (V) [2].

Разработан и другой *вариант синтеза* армина: взаимодействием III с *n*-нитрофенолятом натрия.

$$PCl_3 + C_2H_5OH \rightarrow \underset{I}{P(OC_2H_5)_3} \xrightarrow{C_2H_5I} \underset{II}{C_2H_5P(O)(OC_2H_5)_2} \xrightarrow{PCl_5} \underset{III}{C_2H_5P(O)(OC_2H_5)Cl} \rightarrow$$

$$\xrightarrow[IV]{n\text{-}OHC_6H_4NO_2} \underset{V}{n\text{-}O_2NC_6H_4OP(O)(C_2H_5)OC_2H_5}$$

1. Триэтилфосфит (I). К 292,5 г (6,36 мол) безводного спирта, 1 кг (6,36 мол) безводного диметиланилина и 2 л эфира в течение 3 часов добавляют 281,5 г (2,12 мол) треххлористого фосфора, перемешивают 1 час при комнатной температуре и затем 30 минут при кипении. Гидрохлорид диметиланилина отфильтровывают и промывают эфиром. Эфирные растворы упаривают, остаток перегоняют в вакууме. Получают 299 г (85%) I, т. кип. 51—53° (13 мм).

2. Этиловый эфир этилфосфиновой кислоты (II). 299 г (1,8 мол) I, 140,5 г (0,9 мол) йодистого этила и 15 г II нагревают 8 часов, поддерживая умеренное кипение реакционной смеси. Затем отгоняют в течение 6 часов без вакуума йодистый этил, повышая температуру в конце отгонки до 142°. Конец реакции изомеризации I хорошо определяется органолептически по отсутствию характерного запаха I. Отгоняется 129,5 г или 92% взятого в реакцию йодистого этила. Остаток перегоняют при 81—82° (11 мм). Получают 278 г (93%) II.

3. Хлорангидрид этоксиэтилфосфиновой кислоты (III). К 278 г (1,677 мол) II в 4 л безводного четыреххлористого углерода при быстром перемешивании добавляют в течение 14 часов 349,5 г (1,677 мол) пятихлористого фосфора, поддерживая температуру в пределах 24—29°. Через 1 час четыреххлористый углерод и образовавшиеся в процессе реакции хлорокись фосфора и хлористый этил отгоняют в вакууме (70—80 мм) в атмосфере углекислого газа. Остаток дважды перегоняют в вакууме при 10—12 мм. Получают 204,5 г (78%) III, т. кип. 74—75° (10 мм).

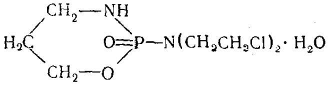
4. Этиловый *п*-нитрофениловый эфир этилфосфиновой кислоты (V). а) 181 г (1,3 мол) *п*-нитрофенола с т. пл. 114° растворяют в 1,5 л безводного эфира и прибавляют 204,5 г (1,3 мол) III. Перемешивают 40 минут с охлаждением водой, затем, продолжая перемешивание, медленно приливают 131,9 г (1,3 мол) триэтиламина, разбавленного двойным количеством безводного эфира, поддерживая температуру в пределах 26—28°. После прибавления триэтиламина реакционную массу нагревают 30 минут при легком кипении эфира. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, а эфир отгоняют. Остаток подвергают двукратной фракционной разгонке в вакууме. Ввиду склонности V к разложению остаточное давление не должно превышать 0,2 мм. В этом случае т. кип. V 165—167,5°. Получают 206 г (61%) V.

б) К раствору 204,5 г (1,3 мол) III в 2 л безводного эфира при энергичном размешивании и температуре не выше 28° прибавляют порциями по 1—2 г 209,3 г (1,3 мол) безводного *п*-нитрофенолята натрия. Перемешивание продолжают, пока температура реакционной массы не снизится до комнатной. Хлористый натрий отфильтровывают, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме при 0,2 мм. Получают 208 г (61%) V.

V токсичен, его попадание в рот или царапину на коже, а также на слизистые оболочки опасно. Все работы с V следует вести при хорошей вентиляции, в перчатках.

ЦИКЛОФОСФАН

N,N-Ди-(2-хлорэтил)-N′,O-пропиленовый эфир диамида фосфорной кислоты гидрат.



$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$ — *М. в. 279,10*

Синонимы: циклофосфамид, цитоксан, эндоксан.

Белый кристаллический порошок, без запаха, растворим в воде (1 : 50), в спирте, хлороформе и бензоле, трудно растворим в эфире и ацетоне, т. пл. 47—51°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 223).

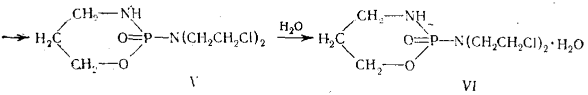
Циклофосфан является алкилирующим цитостатическим препаратом. Относительно мало токсичен. Применяется при лимфогранулематозе, лимфосаркоме, ретикулосаркоме, множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе, а также при меланоме, раке яичников, раке молочной железы, раке легкого [1].

Выпускается в порошке по 0,1 и 0,2 г в стерильных флаконах и в таблетках по 0,05 г (список А).

Исходным веществом в синтезе циклофосфана служит диэтаноламин (I). Взаимодействием I с тионилхлоридом в среде хлороформа получают гидрохлорид ди-(2-хлорэтил)-амина (II), который при реакции с хлорокисью фосфора образует дихлорид N, N-ди-(2-хлорэтил)-фосфамида (III). Последний при взаимодействии с 3-аминопропанолом-1 дает N,N-ди-(-хлорэтил)-N′,O-пропиленовый эфир диамида фосфорной кислоты (V). При перемешивании V с водой получают моногидрат V (VI).

$$\underset{\text{I}}{(HOCH_2CH_2)_2NH} \xrightarrow{SOCl_2} \underset{\text{II}}{(ClCH_2CH_2)_2NH \cdot HCl} \xrightarrow{POCl_3}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{III}}{(ClCH_2CH_2)_2N\overset{}{\underset{\|}{P}}Cl_2}\ (P{=}O) \xrightarrow[\text{IV}]{HOCH_2CH_2CH_2NH_2}$$



V VI

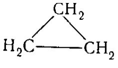
1. Гидрохлорид ди-(2-хлорэтил)-амина (II). К 0,57 кг (4,8 мол) хлористого тионила в 230 мл хлороформа прибавляют в течение 3 часов при 37° и перемешивании смесь 105,1 г (0,1 мол) I и 270 мл хлороформа. Перемешивают при этой температуре еще 1 час, хлористый тионил и хлороформ отгоняют в вакууме, осадок отфильтровывают, промывают 50 мл охлажденного хлороформа и 100 мл ацетона. Получают 0,141 кг (79%) II, т. пл. 209—212°.

2. Дихлорид N,N-ди-(2-хлорэтил)-фосфамида (III). К раствору 36 г (0,2 мол) II в 50 мл хлороформа прибавляют 16 г (0,2 мол) пиридина и при 10—12° порциями 15 г (0,1 мол) хлорокиси фосфора, затем 16 г (0,2 мол) пиридина и 15 г (0,1 мол) хлорокиси фосфора. После 2 часов перемешивания гидрохлорид пиридина экстрагируют водой (2×50 мл), хлороформный раствор сушат сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Получают 35,4 г (68%) III, т. пл. 52—54°. Получение III можно проводить в бензоле. Бензольный раствор после отделения гидрохлорида пиридина промывают 5% раствором бикарбоната натрия, сушат сульфатом натрия, фильтруют и используют для получения VI.

3. **N,N,-Ди-(2-хлорэтил)-N',O-пропиленовый эфир диамида фосфорной кислоты гидрат (VI).** К раствору 51,8 г (0,2 мол) III в 40 мл этилацетата прибавляют при 30—35° 40,5 г (0,4 мол) триэтиламина и 15 г (0,2 мол) IV в 60 мл этилацетата, перемешивают 1 час, осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают и фильтрат упаривают в вакууме при 30°. К остатку прибавляют 40 мл дистиллированной воды, энергично перемешивают в течение 30 минут и оставляют при 0—(+5)° на 12 часов. Осадок VI отфильтровывают и растворяют в 25 мл этилацетата. Раствор нагревают до 35°, прибавляют уголь, перемешивают 10—15 минут, фильтруют и фильтрат охлаждают до —25°. Получают 19,2 г (34,4%) VI, т. пл. 48—48,5°.

III. ПРОИЗВОДНЫЕ АЛИЦИКЛОВ

ЦИКЛОПРОПАН



C_3H_6 М. в. 42,26

Бесцветный горючий газ характерного запаха, напоминающего запах петролейного эфира, едкого вкуса, хорошо растворим в воде (1 : 2,85 при 20°), спирте, петролейном эфире, хлороформе и жирных маслах; 1 л при 0° и 760 мм весит 1,879 г, т. кип. —34,5° (760 мм).

Качественные и количественные испытания циклопропана регламентируются Госфармакопеей X (стр. 225).

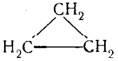
Циклопропан — активное средство для ингаляционного наркоза, применяемое для вводного и основного самостоятельного наркоза, а также в комбинации с другими наркотиками.

Выпускается в стальных цельнотянутых баллонах, окрашенных в оранжевый цвет и содержащих по 0,5; 1 и 2 л жидкого циклопропана **под давлением 5 атм.**

Циклопропан (III) может быть получен из бромистого аллила (I) через 1,3-дибромпропан (II) или из хлористого аллила (Ia) через **1-хлор-3-бромпропан (IIa) [1, 2].**

$$CH_2{=}CHCH_2X \xrightarrow{HBr} BrCH_2CH_2CH_2X \xrightarrow{Zn}$$

I X = Br   II X = Br
IaX = Cl   IIaX = Cl



III

А. Получение циклопропана (III) из бромистого аллила (I)

1. ***1,3-Дибромпропан (II).*** *В смесь 570 г (4,7 мол) I и 3 г (0,012 мол)* перекиси бензоила при ультрафиолетовом освещении пропускают ток бромистого водорода с такой скоростью (~ 10 часов), чтобы происходило его полное поглощение. Реакционную массу выливают в воду, нижний маслянистый слой отделяют, промывают водой, 10% раствором соды и снова водой, сушат хлористым кальцием и перегоняют. Фракцию с т. кип. 150—168° (580 г) промывают водой, 10% раствором соды, снова водой, сушат хлористым кальцием и вновь перегоняют. Получают 531 г (55,8%) II, т. кип. 165—167°.

2. Циклопропан (III). К смеси 1,5 л спирта и 150 мл воды прибавляют при перемешивании 1 кг (15,38 мол) цинковой пыли, нагревают до кипения и прибавляют 1 кг (4,94 мол) II. Выделяющийся в процессе реакции III пропускают через трубку с хлористым кальцием и конденсируют в ловушке, охлаждаемой сухим льдом с ацетоном (—70°). Выход III (содержащего 18,4% пропилена) 98%.

Б. Получение циклопропана (III) из хлористого аллила (Ia)

1. Триметиленхлорбромид (1-хлор-3-бромпропан) (IIa). Реакция проводится аналогично получению II, за исключением освещения кварцевой лампой, которое в данном случае не требуется. В смесь 421 г (5,5 мол) Ia и 2 г (0,008 мол) перекиси бензоила пропускают хлористый водород в течение 8—10 часов. Получают 700 г (80%) IIa, т. кип. 140—142°.

2. Циклопропан (III). Получение III из IIa проводят так же, как и из II. В реакцию берут 112 мл спирта, 11 мл воды, 75 г (1,15 мол) цинковой пыли и 60 г (0,37 мол) IIa. Длительность реакции 1 час. Выход III (содержащего 6,4% пропилена) 86%.

Очистка циклопропана (III). Очистку III осуществляют низкотемпературной разгонкой на насадочной реакционной колонке.

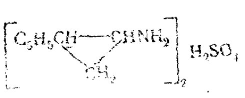
Предварительно колонку откачивают форвакуумным насосом до остаточного давления $1{,}5 \cdot 10^{-2}$ мм. Под куб подставляют сосуд Дьюара с жидким азотом. Циклопропан (III) из баллона через осушительные трубки с хлористым кальцием и твердой щелочью поступает в куб, где конденсируется. Несконденсировавшиеся газы откачиваются насосом. В то же время конденсатор охлаждается до —70°. После этого из сосуда Дьюара удаляют жидкий азот и включают подогреватель.

Нагрузка колонки составляет 800—900 мл/час. Колонка работает 4 часа без отбора, затем из верхней части колонки отбирают 6—8 л, через 1—2 часа — 4—5 л и через 1—2 часа еще 4—5 л газа, содержащего более летучие примеси. После 6—8 часов работы колонки концентрация пропилена в III достигает 0,1—0,15%. Средний выход III с содержанием 0,1% пропилена составляет 80% на исходный III, взятый для ректификации. Эффективность колонки — 30—35 теоретических ступеней разделения.

Циклопропан огнеопасен. Смесь его с кислородом или воздухом взрывается при соприкосновении с пламенем или другими источниками, которые могут вызвать воспламенение. Применяется только медицинским персоналом, прошедшим соответствующий инструктаж. Хранят в прохладном месте.

ТРАНСАМИН

Сульфат транс-2-фенилциклопропиламина.



$(C_9H_{11}N)_2 \cdot H_2SO_4$ М. в. 364,47

Синонимы: транилципроминсульфат, паранат.

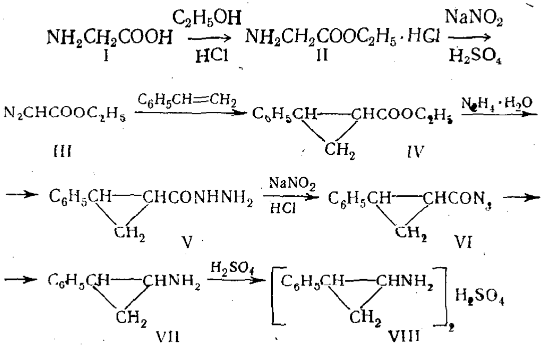
Белый кристаллический порошок, горького вкуса, растворим в воде, трудно растворим в этиловом спирте, эфире, ацетоне, бензоле, т. пл. 217—220° (разл.).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3173-63.

Трансамин — активный ингибитор моноаминоксидазы, применяется при различных видах депрессий.

Выпускается в таблетках по 0,005 г (список Б).

Исходным соединением в синтезе трансамина (VIII) является смесь цис- и транс-изомеров этилового эфира 2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (IV) [1, 2], которую получают, исходя из гликокола (I) [3, 4]. Последний этерифицируют спиртовым раствором хлористого водорода, гидрохлорид этилового эфира гликокола (II) превращают в этиловый эфир диазоуксусной кислоты (III), который со стиролом дает IV. Последний подвергают взаимодействию с гидразингидратом, а образовавшуюся смесь цис- и транс-гидразидов обрабатывают таким образом, что в качестве основного продукта реакции получают транс-гидразид 2-фенилциклопропилкарбоновой кислоты (V). Последний с помощью нитрита натрия переводят в азид транс-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (VI) и подвергают перегруппировке Курциуса. Образующийся транс-2-фенилциклопропиламин (VII) с серной кислотой дает VIII [1, 5].



1. Гидрохлорид этилового эфира гликокола (II). Смесь 0,5 кг (6,5 мол) I и 2,5 л безводного спирта нагревают до кипения и пропускают через нее в течение 4—5 часов сухой хлористый водород. Реакционную массу охлаждают и оставляют на 12 часов. Осадок отфильтровывают и промывают безводным спиртом (0,3 л). Получают 0,78 кг (84,4%) II, т. пл. 139—143°.

2. Этиловый эфир диазоуксусной кислоты (III). К смеси 0,78 кг (5,6 мол) II, 0,85 л воды и 11 г ацетата натрия при перемешивании и температуре 0—(+2)° прибавляют 0,45 кг (6,5 мол) нитрита натрия, 0,55 л воды и 0,85 л стирола, затем 1,1 л 10% серной кислоты в течение 30—40 минут при перемешивании и температуре — 5—(+2)°. Стирольный слой отделяют, а водный экстрагируют стиролом (3×2 л). Сти-

рольные экстракты, содержащие III, промывают 10% раствором соды до pH 7,0, прибавляют 10 г гидрохинона, сушат 0,3 кг сульфата натрия и передают на следующую стадию.

III очень быстро разлагается на свету при повышенной температуре и в присутствии кислот. Разложение может протекать со взрывом. Поэтому III нельзя перегонять, а хранить следует в темных склянках в холодном месте и только в растворах, которые необходимо по возможности скорее использовать.

3. Этиловый эфир 2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (IV). Через смесь 0,27 кг стирола и 3 г гидрохинона пропускают высушенный азот. Стирол нагревают до 125—130° и при перемешивании за 2—2$^1/_2$ часа прибавляют 1,55 л раствора III в стироле, полученного на предыдущей стадии. Реакционную массу перемешивают 1 час и перегоняют в вакууме. Получают 0,47 кг (44,3%) IV, т. кип. 131—132° (10 мм).

4. Гидразид транс-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (V). Смесь 0,47 кг (2,5 мол) IV, 47 мл спирта и 0,95 кг (18,6 мол) 98% гидразингидрата кипятят 4 часа и выливают в 3 л кипящей воды, охлаждают до 15—17°, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой (~1,5 л). Получают 0,23 кг (52,9%) V, т. пл. 125—127°. Фильтрат в количестве 4 л содержит смесь цис- и транс- V. Его используют для получения дополнительного количества транс-изомера, для чего смесь гидразидов омыляют серной кислотой до смеси цис- и транс-2-фенилциклопропанкарбоновых кислот. Последние при обработке тионилхлоридом дают хлорангидрид транс-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты. При взаимодействии хлорангидрида с этиловым спиртом образуется транс-IV, который описанным выше образом превращают в V.

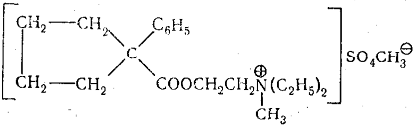
5. Азид транс-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (VI). К смеси 0,23 кг (1,3 мол) V, 2,3 л воды, 0,77 кг (6,5 мол) 31% соляной кислоты и 2,3 л толуола прибавляют за 10—15 минут при 0—(+5)° и перемешивании раствор 0,11 кг (1,6 мол) нитрита натрия в 0,35 л воды. Перемешивают 5—10 минут, отделяют водный слой и экстрагируют его толуолом (3×1,2 л). Толуольные экстракты (5,7 л) сушат 0,8 кг сульфата натрия и используют на следующей стадии.

VI быстро разлагается под действием света, температуры, кислот и воды. Его следует хранить в темных склянках в холодном месте в растворах и использовать возможно быстрее.

6. Сульфат транс-2-фенилциклопропиламина (VIII). 5,7 л толуольного раствора VI нагревают на водяной бане до 82—90°, при этом начинает выделяться азот. Нагревание прекращают и возобновляют, когда выделение азота уменьшается, не допуская при этом температуры выше 100°. После окончания реакции (20—25 минут) прибавляют при 85° 0,88 кг (7,4 мол) 31% соляной кислоты, массу быстро охлаждают до 18—20°, толуольный слой отделяют и промывают водой (2×0,5 л). К объединенным водным растворам прибавляют 1 л толуола и при 0—(+10)° в течение 50—60 минут приливают 1,8 л 40% раствора едкого кали. Толуольный слой отделяют, а водный экстрагируют толуолом (3×1 л). Толуольные экстракты объединяют, определяют в них содержание VII и добавляют 90% от необходимого количества (~0,47 л или 4,7 мол) 2 н. серной кислоты. Осадок отфильтровывают, высушивают при 100°, кипятят 5—10 минут при перемешивании с 0,55 л безводного спирта и отфильтровывают в горячем состоянии. Получают 0,12 кг VIII. Водно-толуольный фильтрат, полученный при выделении VIII, разделяют. Водный слой упаривают в вакууме. Сухой остаток обрабатывают 0,2 л безводного спирта, как описано выше. Получают дополнительно 30 г VIII. Общий выход 0,15 кг (63%).

МЕПАНИТ

Метилсульфометилат β-диэтиламиноэтилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты.



$C_{20}H_{33}NO_6S$ М. в. 415,54

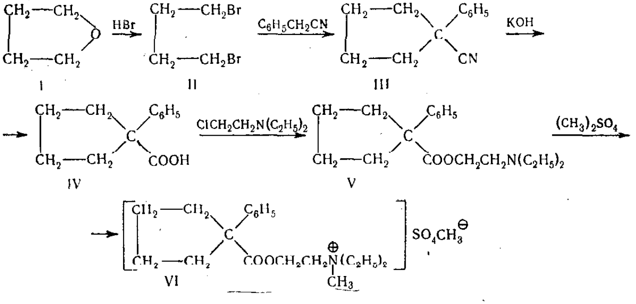
Синоним: мерпанит.

Белый гигроскопический кристаллический порошок, хорошо растворим в воде, т. пл. 70—71°.

Мепанит — оригинальный отечественный препарат, оказывает активное периферическое холинолитическое действие, применяется при спазмах гладкой мускулатуры внутренних органов, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при бронхиальной астме.

Выпускается в ампулах по 2 мл 2% раствора (список А).

Исходным веществом в синтезе мепанита является тетрагидрофуран (I), который при взаимодействии с бромистоводородной кислотой образует 1,4-дибромбутан (II). Вещество II при реакции с цианистым бензилом в присутствии едкого натра дает нитрил 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (III), омылением которого в щелочной среде получают 1-фенилциклопентан-1-карбоновую кислоту (IV). IV с β-диэтиламиноэтилхлоридом в присутствии едкого натра превращается в β-диэтиламиноэтиловый эфир 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (V), дающий с диметилсульфатом в эфире мепанит (VI) [1, 2].



1. 1,4-Дибромбутан (II). К 20,4 кг (100,8 мол) 40% бромистоводородной кислоты приливают при перемешивании 6 кг (61,2 мол) серной кислоты (уд. в. 1,84) и затем в течение 1½—2 часов 1,55 кг (21,54 мол) тетрагидрофурана (I); нагревают до кипения (62—67°). Нагревание продолжают 20—23 часа до прекращения кипения реакционной массы при 105°. Массу охлаждают, нижний слой — II — сливают, а верхний экстрагируют дихлорэтаном (3×1,5 л). Дихлорэтановые экстракты и

основной слой II объединяют, промывают 2,7 л 10% раствора бикарбоната натрия, затем водой до pH 7,0, сушат хлористым кальцием, дихлорэтан отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 3 кг (66%) II, т. кип. 85—90° (15 мм).

2. Нитрил 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (III). 1,8 кг (45 мол) едкого натра и 1,64 кг (13,6 мол) цианистого бензила перемешивают до тех пор, пока температура не снизится до 20—25°, добавляют за 1½ часа при 50—55° 3 кг II, оставляют на 30 минут, затем в течение 1 часа поднимают температуру до 80—90° и оставляют на 8—10 часов при этой температуре. Реакционную массу охлаждают до 30—35°, прибавляют 1,5 л воды и 1,5 л дихлорэтана, перемешивают 15 минут, отделяют дихлорэтановый раствор III, а водно-щелочной слой экстрагируют дихлорэтаном (3×500 мл). Дихлорэтановый экстракт промывают водой (3×800 мл) до нейтральной реакции и сушат сульфатом натрия. Дихлорэтан отгоняют, остаток перегоняют. Получают 1,9 кг (80,1%) III, т. кип. 135—142° (10 мм).

Вещество раздражает слизистые оболочки глаз и носоглотки.

3. 1-Фенилциклопентан-1-карбоновая кислота (IV). 1,9 кг (11,1 мол) III и 19 л 20% раствора едкого кали нагревают 10—12 часов в автоклаве при 120—140° (давление повышается до 4—7 атм. за счет выделения аммиака). Охлажденную массу экстрагируют дихлорэтаном (2 л) для отделения неомыленного нитрила и имида.

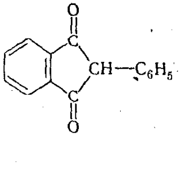
К водному раствору калиевой соли 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты прибавляют при 20—25° соляную кислоту до pH 8,0, перемешивают с 0,2 кг угля, фильтруют и прибавляют соляную кислоту до кислой реакции на конго (~3,5 кг). Выделившийся осадок IV отфильтровывают, промывают водой до исчезновения кислой реакции на конго и сушат при 60—70°. (При более высокой температуре кислота разлагается.) Получают 1,9 кг (90%) IV.

4. β-Диэтиламиноэтиловый эфир 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (V). Смешивают небольшими порциями 1,9 кг (10 мол) V (по 30—40 г), 4,24 кг (24,65 мол) гидрохлорида β-диэтиламиноэтилхлорида (по 60—80 г) и 1 кг (25 мол) едкого натра (по 20 г). Реакционную массу нагревают за 40 минут до 90° и оставляют при перемешивании на 9—10 часов. Массу охлаждают до 40—50°, приливают 2 л воды и 2,5 л дихлорэтана, дихлорэтановый слой отделяют, а водный смешивают с 3 л 10% раствора соды и экстрагируют дихлорэтаном (3×0,5 л). После сушки экстракта и отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 2,6 кг (90%) V, т. кип. 160—165° (3—4 мм).

5. Метилсульфометилат β-диэтиламиноэтилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (VI). Смесь V и диметилсульфата (избыток 5%) в эфире оставляют на 8 часов при 15—17°. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают безводным эфиром. Получают VI с выходом 95%.

ФЕНИЛИН

2-Фенилиндандион-1,3.



$C_{15}H_{10}O_2$ М. в. 222,24

Синоним: диневан.

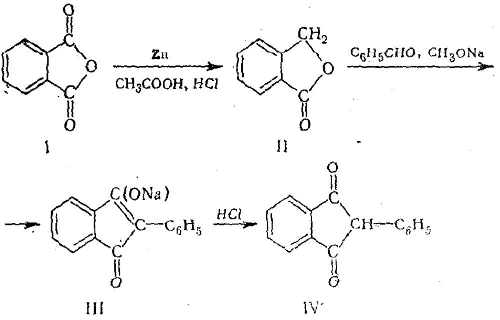
Белые или кремовато-белые кристаллы, почти без запаха, мало растворимы в воде, т. пл. 148—151°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 531).

Фенилин — активный антикоагулянт. Применяется для профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов и тромбоэмболических осложнений.

Выпускается в таблетках по 0,02 и 0,03 г (список А).

Фенилин (IV) может быть синтезирован из фенилуксусной кислоты и фталевого ангидрида (I) [1—4]. Однако более удобным оказалось получение его взаимодействием фталида (II) с бензальдегидом в присутствии метилата натрия в этилацетате [5]. Образующуюся натриевую соль 2-фенилиндандиона-1,3 (III) действием соляной кислоты переводят в IV. Необходимый для синтеза II получают из I восстановлением цинком в уксусной и соляной кислотах [6].

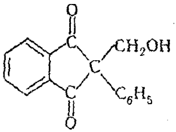


1. **Фталид (II).** К смеси 10,5 кг (100 мол) 35% соляной кислоты, 13,3 кг (177 мол) 80% уксусной кислоты и 3,2 кг (21,6 мол) I при перемешивании и охлаждении добавляют в течение 1½ часов 4,8 кг цинковой пыли. Реакционную массу нагревают до 85—90° в течение 10 часов. Раствор охлаждают, прибавляют 19 л воды и фильтруют. Фильтрат нейтрализуют насыщенным раствором соды (20—25 л) до pH 4,0—4,5, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Получают 1,67 кг (41,3%) II, т. пл. 70—72°.

2. **2-Фенилиндандион-1,3 (IV).** Смесь 3,35 кг (28,46 мол) II, 15 л этилацетата, 2,65 кг (25 мол) бензальдегида и раствора метилата натрия в метаноле (17,5 л метанола и 1,75 кг натрия) кипятят 2 часа (62—67°), затем прибавляют воду до объема 150 л, раствор обрабатывают 0,5 кг угля, фильтруют и прибавляют разбавленной соляной кислоты (1 : 1) до pH 1,0. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и перекристаллизовывают 2 раза из изопропилового спирта. Получают 2,38 кг (41,6%) IV, т. пл. 147—150°.

ОМЕФИН

2-Оксиметил-2-фенилиндандион-1,3.



$C_{16}H_{12}O_3$ М. в. 252,27

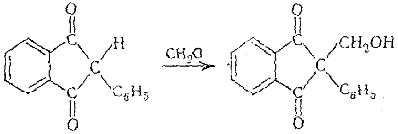
Бледно-желтоватый кристаллический порошок, без запаха, не растворим в воде, растворим в спирте, хлороформе, ацетоне, бензоле и диоксане, т. пл. 157—161° (в пределах 3°).

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3220-64.

Омефин — оригинальный отечественный антикоагулянт. По скорости наступления эффекта и продолжительности действия занимает среднее положение между дикумарином и неодикумарином.

Выпускается в таблетках по 0,05 г (список А).

Омефин (II) получают взаимодействием 2-фенилиндандиона-1,3 (I) с формалином при комнатной температуре [1].

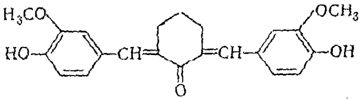


I II

2-Оксиметил-2-фенилиндандион-1,3 (II). Смесь 33,4 кг (412 мол) 37% формалина и 5 кг (22 мол) 99,5% I перемешивают 6 часов при 18—20°, после чего оставляют на 24 часа при периодическом перемешивании. II отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта (35 л) с добавлением в раствор 1 кг формалина. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают спиртом (2 л) и дистиллированной водой (10 л). Получают 4,9 кг (86,87%) II, т. пл. 157—161° (в пределах 3°).

ЦИКВАЛОН

2,6-Бис-(3-метокси-4-оксибензилиден)-циклогексанон.



$C_{22}H_{22}O_5$ М. в. 366,42

Синонимы: ванилон, диванон, синколин.

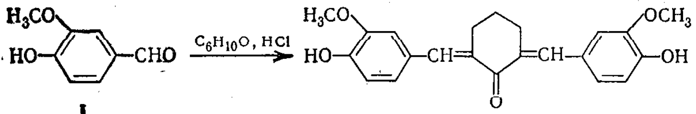
Мелкокристаллический порошок ярко желтого цвета, со слабым запахом ванилина, не растворим в воде и эфире, растворим в спирте и хлороформе, т. пл. 179—182°.

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3082-63.

Циквалон стимулирует образование и выделение желчи, применяется при хронических холециститах, холецистогепатитах, желчнокаменной болезни.

Выпускается в драже по 0,1 г.

Синтез циквалона (II) осуществляют взаимодействием ванилина (I) с циклогексаноном при пропускании в спиртовой раствор их смеси тока хлористого водорода [1].



I

II

2,6-Бис-(3-метокси-4-оксибензилиден)-циклогексанон (II). 1,5 кг (9,24 мол) I растворяют в 6 л спирта; добавляют 0,5 кг (5 мол) циклогексанона и при перемешивании пропускают хлористый водород. Температура массы поднимается до 48—50°, масса густеет, а затем резко меняет окраску, приобретая зеленый цвет. Через 10—12 часов к реакционной массе при перемешивании приливают 3 л воды, через полчаса осадок II отфильтровывают, промывают водой до pH 7,0 и сушат при 80—90°. Сухой осадок (1,6 кг) растворяют при перемешивании и кипении в 44 л спирта, затем отгоняют 5 л спирта, перемешивают еще 30 минут и горячий раствор фильтруют. Выпавший осадок II отделяют и промывают спиртом (3×300 мл). Получают 1,35 кг (74,7%) II, т. пл. 179—182°.

IV. ПРЕПАРАТЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

ФЕНАМИН

Сульфат *DL*-1-фенил-2-аминопропана.

$$[C_6H_5CH_2CH(NH_2)CH_3]_2 \cdot H_2SO_4$$

$(C_9H_{13}N)_2 \cdot H_2SO_4$ *М. в.* 368,50

Синонимы: амфетамин, актедрон, бензидрин, психотон.

Белый мелкокристаллический порошок горького вкуса, растворим в воде, мало растворим в спирте, не растворим в эфире.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 522).

Фенамин — активный стимулятор центральной нервной системы. Применяется для временного повышения умственной и физической работоспособности, при различных видах депрессий, при отравлении наркотиками и снотворными.

Выпускается в таблетках по 0,01 г (список А).

Исходным соединением в синтезе фенамина (IV) является метилбензилкетон (II). Известны различные методы его получения [1—3], однако наилучшие результаты дает нагревание фенилуксусной кислоты (I) с уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия [4, 5]. Для получения IV можно II нагревать с формамидом или формиатом аммония с образованием 1-фенил-2-аминопропана (III) [6, 7]. Более эффективным является метод восстановительного аминирования II [8, 9]. Образующийся III действием спиртового раствора серной кислоты переводят в IV.

Препарат выпускается в виде рацемата, так как оптические изомеры и рацемат обладают одинаковым физиологическим действием.

$$\underset{\text{I}}{C_6H_5CH_2COOH} \xrightarrow[CH_3COONa]{(CH_3CO)_2O} \underset{\text{II}}{C_6H_5CH_2COCH_3} \xrightarrow{NH_3,\,H_2}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{III}}{C_6H_5CH_2CH(NH_2)CH_3} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{IV}}{[C_6H_5CH_2CH(NH_2)CH_3]_2 \cdot H_2SO_4}$$

1. Метилбензилкетон (II). Смесь 37,5 кг (*368 мол*) *уксусного ангидрида* и 5 кг (60,7 мол) безводного ацетата натрия нагревают при кипении 2 часа, прибавляют 12,5 кг (92 мол) I и кипятят при перемешивании 18—20 часов. Затем отгоняют в вакууме 5 кг уксусного ангидрида, охлаждают до 60° и прибавляют 20 л воды. Реакционную массу нагревают $1^1/_2$ часа при 90—100°, прибавляют еще 60 л воды и экстрагируют II хлороформом. К хлороформным экстрактам (~20 кг) прибавляют 17 кг 32—36% раствора бисульфита натрия, перемешивают при 15—17° 5—6 часов и оставляют на 8—10 часов. Образовавшееся бисульфитное соединение II отфильтровывают и тщательно промывают хлороформом, 15—17 кг отмытого бисульфитного соединения прибав-

ляют к смеси 2,7 л 40% раствора едкого натра и 9 л воды, нагревают 1 час при 55—60°, верхний слой (7 кг) после отстаивания отделяют и перегоняют в вакууме. Получают 3,7 кг (29%), т. кип. 110—114° (20 мм).

2. *DL*-**1-Фенил-2-аминопропан** (III). Нагревают в автоклаве до 50—55° 0,75 кг (5,58 мол) II, 1,6 кг (12,68 мол) 12—15% раствора аммиака и 0,07 кг никеля Ренея, накачивают водород до 3—5 атм. и продолжают нагревание с перемешиванием 1 час при 60—65°, поддерживая давление 3—5 атм. постоянным притоком водорода. После завершения процесса массу охлаждают до 25—30°, декантируют с катализатора и совместно с растворами от двух других загрузок упаривают. Остаток перегоняют в вакууме. Получают из трех загрузок 2,12 кг (96%) III.

3. **Сульфат** *DL*-**1-фенил-2-аминопропана (IV).** К 7,5 л спирта при перемешивании прибавляют 0,748 кг (7 мол) 92% серной кислоты, а затем раствор 2 кг (13,34 мол) III в 4 л спирта до pH 7,5—8,0. Образовавшийся осадок отфильтровывают и тщательно промывают спиртом (3,5 л). Получают 2,46 кг (95%) IV.

ЭФЕДРИН ГИДРОХЛОРИД *

Гидрохлорид *L*-(-)-эритро-1-фенил-2-метиламинопропанола-1.

$$\begin{matrix} C_6H_5CH & - & CH & - & CH_3 & \\ | & & | & & & \cdot HCl \\ OH & & NHCH_3 & & & \end{matrix}$$

$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ М. в. 201,70

Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, горького вкуса, без запаха, легко растворим в воде, растворим в 95° спирте, практически не растворим в эфире, т. пл. 216—220°, $[\alpha]^{20}$ от —33 до —36° (5% водный раствор).

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 267).

По фармакологическому действию эфедрин близок к адреналину, он действует менее резко и продолжительно, эффективен при приеме внутрь. Оказывает стимулирующее действие на центральную нервную систему. Применяется при остром снижении артериального давления, при бронхиальной астме, коклюше, крапивнице, вазомоторном насморке, морской болезни, миастении, при отравлении наркотиками и снотворными.

Выпускается в таблетках по 0,025 г и ампулах по 1 мл 5% раствора (список Б).

До недавнего времени эфедрин получали исключительно из природного сырья — различных видов эфедры. Но недостаточные количества дикорастущей эфедры, запасы которой все время сокращаются, вызвали необходимость разработки методов получения синтетического эфедрина, пригодных для промышленного использования. К таким методам следует отнести микробиологическое получение оптически активного эфедрина из бензальдегида и методы синтеза рацемического эфедрина на основе пропионовой кислоты или монохлоруксусной кислоты с последующим делением рацемата на оптические изомеры.

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук М. И. Дороховой.

В работах по синтезу эфедрина важное место занимают проблемы стереохимии. Молекула 1-фенил-2-метиламинопропанола-1 благодаря наличию двух асимметрических атомов углерода существует в виде двух диастереомеров: эфедрина (эритро-изомер) и псевдоэфедрина (трео-изомер). Каждый из диастереомеров является рацематом — состоит из двух оптических изомеров: лево- и правовращающего. Природный алкалоид эфедрин является левовращающим эритро-изомером.

Получение оптически активного эфедрина из бензальдегида (I) основано на биосинтезе левовращающего фенилацетилкарбинола (II) в результате сбраживания патоки и сахара дрожжами в присутствии бензальдегида [1, 2]. Процесс брожения контролируют по изменению величины оптического вращения реакционной массы. По окончании биосинтеза выделяют 30—40% II, который подвергают восстановительному метиламинированию в дибутиловом эфире с платиновым катализатором [3]. Полученное основание *L*-эфедрина (III) переводят в гидрохлорид IV.

$$\underset{\text{I}}{C_6H_5CHO} \rightarrow \underset{\text{II}}{L\text{-}C_6H_5\underset{|}{\overset{}{C}}H(OH)COCH_3} \rightarrow \underset{\text{III}}{L\text{-}C_6H_5CH(OH)-CH(NHCH_3)CH_3} \rightarrow$$

$$\rightarrow \underset{\text{IV}}{L\text{-}C_6H_5CH(OH)-CH(NHCH_3)CH_3\cdot HCl}$$

Недостатками метода являются применение больших объемов эфира, высокие требования к чистоте бензальдегида, значительные затраты пищевого сырья (для получения 1 кг эфедрина расходуется 9 кг сахара, 64 кг патоки, 6 кг дрожжей). Кроме того, *L*-фенилацетилкарбинол нестоек и его необходимо хранить при низких температурах.

Получение рацемического эфедрина из пропионовой кислоты (V) осуществляют по следующей схеме [4]. С помощью треххлористого фосфора V превращают в пропионилхлорид (VI), из которого по реакции Фриделя — Крафтса в среде бензола получают пропиофенон (VII). Последний бромируют до α-бромпропиофенона (VIII), который без выделения действием метиламина переводят в α-метиламинопропиофенон (IX). При каталитическом гидрировании IX с палладием на угле или с никелем Ренея образуется смесь рацемических эфедрина (X) и псевдоэфедрина (XI), из которой X выделяют в виде гидрохлорида [5—8].

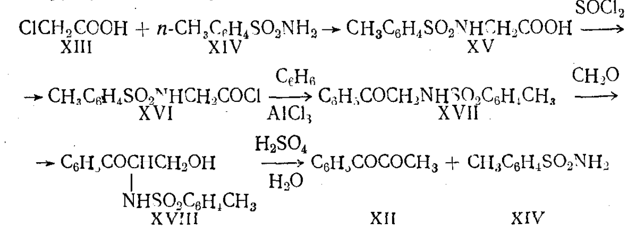
$$\underset{\text{V}}{CH_3CH_2COOH} \rightarrow \underset{\text{VI}}{CH_3CH_2COCl} \rightarrow \underset{\text{VII}}{C_6H_5COCH_2CH_3} \rightarrow \underset{\text{VIII}}{C_6H_5COCHBrCH_3} \rightarrow$$

$$\rightarrow \underset{\text{IX}}{C_6H_5COCH(CH_3)NHCH_3} \rightarrow \underset{\text{X}}{DL\text{-}C_6H_5C(H)(OH)-C(H)(NHCH_3)-CH_3} + \underset{\text{XI}}{DL\text{-}C_6H_5-C(OH)(H)-C(H)(NHCH_3)-CH_3}$$

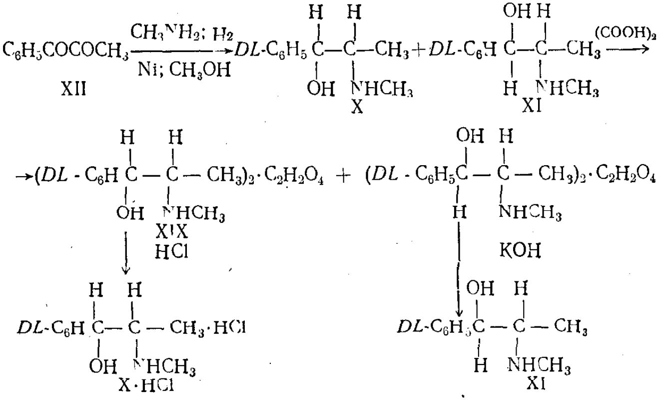
X делят на оптические изомеры, а псевдоэфедрин изомеризуют и получают дополнительное количество X. Деление на оптические изомеры можно проводить также на стадии аминокетона IX, а затем, восстанавливая левовращающий изомер, получать из него IV [9].

К недостаткам метода следует отнести применение дефицитной в настоящее время и достаточно дорогой пропионовой кислоты, а также образование в процессе производства в качестве промежуточного продукта α-бромкетона VIII, являющегося сильным лакриматором.

Получение рацемического эфедрина из монохлоруксусной кислоты (XIII) через восстановительное метиламинирование бензоилацетила (XII) осуществляется по следующей схеме: хлоруксусную кислоту (XIII) с *n*-толуолсульфамидом (XIV) в присутствии едкого натра превращают в *n*-толуолсульфамидоуксусную кислоту (XV), которую переводят в хлорангидрид (XVI) с тионилхлоридом, и далее XVI без выделения превращают в присутствии хлористого алюминия в α-(*n*-толуолсульфамидо)-ацетофенон (XVII). XVII оксиметилируют и полученный α-(*n*-толуолсульфамидо)-β-оксипропиофенон (XVIII) превращают в XII кипячением с 43—46% серной кислотой. Выход XII — 47,1% на монохлоруксусную кислоту [10, 11].



Бензоилацетил (XII) подвергают восстановительному метиламинированию и из образующейся смеси эфедрина (X) и псевдоэфедрина (XI) выделяют X в виде труднорастворимого в воде оксалата *(XIX). Из маточного* раствора подщелачиванием едким кали выделяют XI. В данном случае применение едкого натра исключено, так как оксалат натрия плохо растворим в воде. При кипячении XIX со спиртовым раствором хлористого водорода образуется гидрохлорид X с *выходом* около 50% на бензоилацетил; выход XI составляет 13—15%.

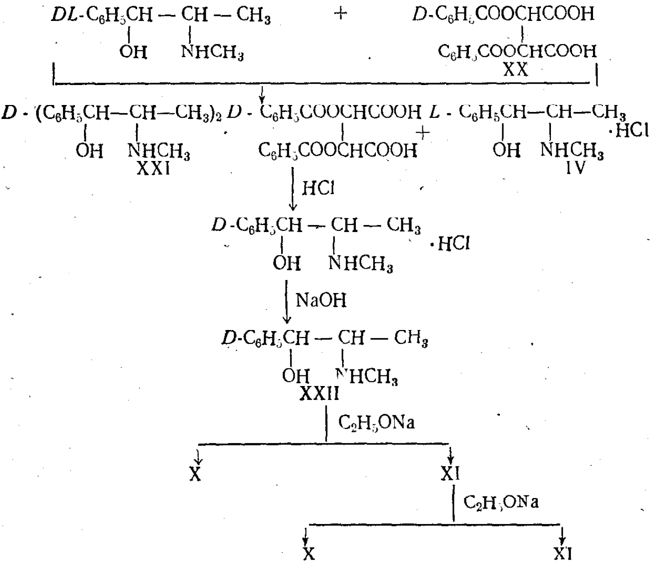


Для получения L-эфедрина рацемический X делят на оптические антиподы с помощью дибензоил-*D*-винной кислоты (XX). Для разделе-

ния используют X · HCl и натриевую соль XX, при этом из водного раствора выделяется труднорастворимый дибензоил-*D*-тартрат *D*-эфедрина (XXI), а остающиеся в растворе соли *L*-эфедрина (IV) последовательным переведением в основание, а затем в гидрохлорид превращают в фармакопейный продукт.

Из соли XXI регенерируют кислоту XX и *D*-эфедрин (XXII). Последний подвергают рацемизации нагреванием с этилатом натрия при 190—195°. Образующуюся смесь рацемических эфедрина (X) и псевдоэфедрина (XI) разделяют через оксалаты.

DL-Псевдоэфедрин изомеризуют в тех же условиях, в которых проводят рацемизацию *D*-эфедрина, в данном случае также получают смесь рацемических эфедрина и псевдоэфедрина. Выход *DL*-эфедрина с учетом полученного после изомеризации псевдоэфедрина составляет около 50%.



Получение эфедрина из монохлоруксусной кислоты

1. *п*-Толуолсульфамидоуксусная кислота (XV). К 13 л воды при перемешивании прибавляют 6,6 кг (70 мол) 42% раствора едкого натра и 6,85 кг (40 мол) *п*-толуолсульфамида (XIV). Массу нагревают до 40° и к раствору натриевой соли XIV приливают раствор 2,56 кг (26,7 мол) 99,6% монохлоруксусной кислоты (XIII) в 3,75 л воды. После этого смесь нагревают 3 часа при 90—95°, охлаждают до 70°, подкисляют 27,5% соляной кислотой до pH 6,0—7,0 и охлаждают далее до 20—25°,

Выпавшие кристаллы не вошедшего в реакцию XIV отфильтровывают, промывают 4 л теплой (30—35°) воды и сушат. Выделяют 2,5 кг XIV, т. пл. 137—139°, который используют в последующих загрузках.

Фильтрат и промывные воды подкисляют при 50° соляной кислотой до pH 2,5—3,0 и охлаждают до 20°. Выпавшие кристаллы XV отфильтровывают, промывают 2,5 л холодной воды и сушат. Получают 5 кг (80% на XIII) 98,5% XV, т. пл. 139—141°.

2. α-(п-Толуолсульфамидо)-ацетофенон (XVII). К 8 л безводного бензола при размешивании прибавляют 4,68 кг (20 мол) 98% XV и 2,84 кг (23,2 мол) 98% тионилхлорида. Реакционную массу нагревают 45 минут при 50° и 30 минут при 54—56° до полного растворения XV. Бензольный раствор хлорангидрида (XVI) приливают в течение 1—1½ часов к смеси 6,5 л безводного бензола и 4,6 кг (35,8 мол) 98,5% хлористого алюминия, поддерживая температуру не выше 25°. Реакционную массу перемешивают 1 час, затем постепенно при энергичном перемешивании выливают в смесь 20 л воды и 2 л соляной кислоты, предварительно охлажденной до 0°. При разложении комплекса температура не должна превышать 10°. После отстаивания водный слой отделяют, а к смеси XVII и бензола приливают 25 л воды и отгоняют бензол. От расплавленного XVII отсасывают около 22 л воды, осадок промывают 2 раза по 15 л горячей воды (80—90°), перемешивая каждый раз в течение 10 минут. К расплавленному осадку приливают 15 л горячей воды и при самоохлаждении перемешивают до начала кристаллизации; затем охлаждают до 25—30°, осадок отфильтровывают, промывают водой (2×10 л) до отсутствия кислой реакции на конго, хорошо отжимают и переносят в раствор 0,3 кг кальцинированной соды в 20 л воды. Перемешивают 30 минут, XVII отфильтровывают, промывают водой и отжимают. Получают 5,65 кг светло-коричневой пасты, содержащей 5,2 кг XVII (90% на XV), т. пл. 95—98°. Для последующей работы вещество не подвергают дальнейшей очистке.

3. α-(п-Толуолсульфамидо)-β-оксипропиофенон (XVIII). К смеси 21,5 л 50% изопропилового спирта, 5,53 кг пасты XVII (5,1 кг в пересчете на 100%; 17,5 мол), 0,5 кг (~5 мол) бикарбоната натрия (pH среды должен быть 8,0—8,5) при перемешивании прибавляют 2 кг (35 мол) 37% формалина. Массу нагревают 1 час при 59—61°, охлаждают до 15°, осадок отфильтровывают, промывают 2,5 л 50% изопропилового спирта, 2,5 л воды, 1 л 10% соляной кислоты и водой. Получают 7,3 кг пасты XVIII, содержащей 4,65 кг (14,8 мол) сухого вещества, т. пл. 144—148° (в пределах 2°). Выход технического XVIII составляет 84% на XVII, или 60,4% на монохлоруксусную кислоту.

4. Бензоилацетил (XII). 17,3 кг (80 мол) 45% серной кислоты и 3,14 кг пасты XVIII (в пересчете на 100% — 2 кг) кипятят при перемешивании 10—12 часов, отгоняя образующийся XII с водой. Получают 0,765 кг технического XII, который высушивают хлористым кальцием. Сухой XII перегоняют в вакууме. Выход 0,73 кг (78% на XVIII, или 47,1% на монохлоруксусную кислоту), т. кип. 99—101° (12 мм).

5. Оксалат *DL*-эфедрина (XIX). В автоклав, снабженный быстроходной мешалкой (120 об/мин), загружают 1 л метанола, 806 мл раствора метиламина в метаноле с содержанием метиламина 0,133 кг (4,26 мол) и 85 г пасты никеля Ренея. Автоклав наполняют водородом до давления 6 атм. и при температуре 35—38° из мерника прибавляют в течение 2 часов 0,596 кг (4 мол) 99,3% XII. Как только давление снизится до 3 атм., водород подкачивают до первоначального давления. За время прибавления XII поглощается примерно 50% рассчитанного количества водорода. Продолжительность гидрирования 6—10 часов. Реакционную массу отфильтровывают от катализатора, метан отго-

няют. К остатку приливают 2 л воды и при 55° — 0,2 кг (0,143 кг 100%, 1,6 мол) двухводной щавелевой кислоты. Смесь перемешивают 20 минут при 55—65° и 1 час при 10—15°, XIX отфильтровывают и промывают водой (3×130 мл). Первую промывную воду присоединяют к маточнику, который передают на выделение псевдоэфедрина. Затем XIX промывают метанолом (3×250 мл), отжимают и сушат при 100° до постоянного веса. Получают 0,4 кг (47,7% на XII) XIX, т. пл. 240—244°.

Для выделения *DL*-псевдоэфедрина (XI) водный маточный раствор от XIX вместе с первой промывной водой обрабатывают при 10° и перемешивании 0,26 кг 40% едкого кали. Оставляют на 1 час при 5—10°, выпавшие кристаллы XI отфильтровывают, промывают водой (2×75 мл) и сушат при температуре не выше 70°. Получают 78 г (13,8% на XII) XI в виде желтоватого кристаллического вещества, т. пл. 105—110°.

6. Гидрохлорид *DL*-эфедрина (X · HCl). Суспензию 0,4 кг (0,95 мол) XIX в 600 мл спирта нагревают при перемешивании до кипения и прибавляют раствор хлористого водорода (105 г, 2,87 мол) в 1,1 л спирта. Кипятят 20 минут, охлаждают при 10° 2 часа, отфильтровывают выделившийся X · HCl, промывают охлажденным до 10° спиртом (2×100 мл), отжимают и сушат. Получают 337 г (88% на XIX) X · HCl, т. пл. 186—188°.

Спиртовой маточник вместе с промывным спиртом нейтрализуют 40% раствором едкого кали до pH 6,0—7,5 и, не отфильтровывая осадка, отгоняют спирт. Остаток перемешивают 30 минут с 550 мл воды, нерастворившийся осадок отфильтровывают, промывают водой (3×70 мл) и затем метанолом (3×40 мл). Получают 31,5 г XIX, т. пл. 240°, который присоединяют к XIX, полученному ранее.

Выход X · HCl с учетом возвращенного XIX составляет 95,4% на XIX и 52,5% на XII с учетом псевдоэфедрина, превращенного путем изомеризации в XIX.

7. Дибензоил-*D*-тартрат *D*-эфедрина (XXI). К 1,36 л воды прибавляют 0,34 кг (0,904 мол) дибензоил-D-винной кислоты (XX) и постепенно при перемешивании в течение 1 часа приливают 0,366 кг (1,82 мол) 20% раствора едкого натра до полного растворения кислоты; pH раствора должен быть ~6,5. Полученный раствор прибавляют в течение 1 часа при перемешивании к нагретому до 80° раствору 600 г (3 мол) X · HCl в 1,21 л воды. Реакционную массу перемешивают 30 минут при 80—90° и 45 минут при 20°. Выпавшие кристаллы XXI отфильтровывают, промывают 2 раза водой по 210 мл и отжимают. Промывную воду присоединяют к фильтрату (3,3 л) и передают на стадию выделения IV. Получают 502 г (97,5% на X · HCl) XXI, т. пл. 158—160°.

8. Гидрохлорид *L*-эфедрина (IV). К 3,3 л фильтрата, полученного после выделения XXI, при перемешивании прибавляют 0,19 кг 42% раствора едкого натра до pH 13,0. Выделившееся основание *L*-эфедрина экстрагируют бензолом (6×500 мл). Бензольные экстракты объединяют и извлекают IV 2,7 л 3,7% соляной кислоты в три приема (1,5; 0,6 и 0,6 л).

Солянокислые растворы IV отделяют и упаривают в вакууме (200—300 мм) досуха, постепенно поднимая температуру реакционной массы до 100°.

Остаток IV кипятят с 1,27 л спирта до растворения. Раствор кипятят 10 минут с 15 г угля и фильтруют горячим. Уголь промывают 50 мл горячего спирта, который присоединяют к основному фильтрату. Фильтрат охлаждают до 15°, выпавшие кристаллы IV отфильтровывают, промывают 2 раза по 50 мл охлажденного спирта. Получают первую порцию IV, которая составляет ~77% от общего выхода.

Спиртовой маточник вместе с промывным спиртом обрабатывают при нагревании 5 г угля, охлаждают до 20°, фильтруют, уголь промывают 25 мл спирта. От фильтрата отгоняют 0,95 л спирта. Остаток охлаждают до 15° и отфильтровывают дополнительное количество IV, который промывают 2 раза по 20 мл спирта и присоединяют к первой порции. IV сушат при 80° до постоянного веса. Получают 255 г IV, т. пл. 216—218,5°, $[\alpha]_D^{20}$ —33,1°. Вторичный спиртовой маточник упаривают до $^2/_3$ объема и получают 14 г X·HCl с т. пл. 183—195°, который передают на разделение. Выход IV с учетом возвращенного X·HCl составляет 87% на взятый для разделения X·HCl.

9. Выделение *D*-эфедрина (XXII) и регенерация дибензоил-*D*-винной кислоты (XX). К суспензии 0,502 кг (0,73 мол) XXI в 1,5 л воды при 14—15° в течение 15 минут прибавляют 310 мл соляной кислоты. Реакционную массу перемешивают 30 минут при 14—15°, вносят в качестве «затравки» кристаллы XX и перемешивание продолжают еще 4 часа. Кристаллический осадок XX отфильтровывают, промывают водой (3×200 мл) и сушат при 50°. Получают 0,24 кг (83% на XXI) 96% XX, т. пл. 86—87°, которую снова используют.

К фильтрату вместе с промывной водой прибавляют 0,38 кг 42% раствора едкого натра до pH 13,0. Выделившееся основание *D*-эфедрина экстрагируют бензолом (6×0,5 л), бензол отгоняют, получают 0,232 кг (93,5% на XXI) *D*-эфедрина, т. пл. 35—38°, $[\alpha]^{20}_D$+6,5 (в этаноле). *D*-Эфедрин передают на рацемизацию.

10. Рацемизация *D*-эфедрина (XXIII). Смесь 0,12 кг (0,73 мол) XXII, 6 г едкого натра, 120 мл безводного спирта и 240 мл бензола нагревают при перемешивании до 85—90°. За $1^1/_2$—2 часа отгоняется около 370 мл азеотропной смеси вода — спирт — бензол. Реакционную массу нагревают $2^1/_2$ часа при 195°. Образующийся плав охлаждают до 80° и приливают 480 мл воды. К эмульсии при 60° и перемешивании прибавляют 43 г щавелевой кислоты, перемешивают при 60—65° еще 30 минут, охлаждают до 25° и после выдержки в течение 1 часа отфильтровывают XIX. Осадок промывают водой (2×100 мл), присоединяя промывную воду к фильтрату, 1 раз 50 мл метанола и сушат до постоянного веса. Получают 84 г XIX, т. пл. 243—245°, из которых по методу, описанному выше, может быть получено 76,5 г X·HCl. Для выделения XI из водного маточника его обрабатывают так же, как на стадии 5. Получают 32 г *DL*-псевдоэфедрина, т. пл. 116—118°. Выход XIX — 55%, а выход XI — 26,6% на *D*-эфедрин.

МЕЗАТОН *

Гидрохлорид *DL*-1-(*м*-оксифенил)-2-метиламиноэтанола.

$$м\text{-}HOC_6H_4CH(OH)CH_2NHCH_3 \cdot HCl$$

$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$ М. в. 203,67

Синоним: фенилэфрин.

Белый или белый с легким желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде, спирте и разбавленных растворах щелочей и кислот, не растворим в эфире, т. пл. 141—145°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 411).

---

* *Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук М. И. Дороховой.*

Мезатон близок по действию к адреналину. Менее активен, но более стоек. Применяется для повышения артериального давления при шоке и коллапсе, гипотонии, для сужения сосудов при воспалении слизистых оболочек, для расширения зрачков.

Выпускается в порошке, таблетках по 0,01 г и в ампулах по 1 мл 1% раствора (список Б).

Для промышленного получения мезатона использовались два метода. В обоих исходным продуктом служит *м*-нитроацетофенон, получаемый нитрованием ацетофенона. В первом методе замену нитрогруппы на амино- и далее на оксигруппу осуществляют в начальных стадиях синтеза и в качестве промежуточного продукта получают из *м*-оксиацетофенона — через *м*-бензоил-оксиацетофенон и *м*-бензоилоксибромацетофенон — *м*-бензоил-оксифенил-α-(метилбензиламино)-ацетофенон, который далее путем омыления и восстановления превращают в 1-(*м*-оксифенил)-2-метиламиноэтанол — основание мезатона [1].

Во втором методе, являющемся предпочтительным, синтез мезатона осуществляют через окись *м*-нитростирола и *м*-аминофенилметиламиноэтанол, а замену аминогруппы на окси- производят на конечных стадиях синтеза [2, 3]. По этому методу исходный *м*-нитроацетофенон (I) подвергают бромированию в среде дихлорэтана, а образующийся *м*-нитро-α-бромацетофенон (II) восстанавливают изопропилатом алюминия до *м*-нитрофенилбромметилкарбинола (III). Из последнего обработкой водным раствором едкого натра получают окись *м*-нитростирола (IV) [4]. При взаимодействии IV с метиламином в метаноле образуется 1-(*м*-нитрофенил)-2-метиламиноэтанол (V), который гидрируют водородом над никелем Ренея, а полученный 1-(*м*-аминофенил)-2-метиламиноэтанол (VI) диазотируют с последующим нагреванием раствора соли диазония и получают 1-(*м*-оксифенил)-2-метиламиноэтанол (VII) — основание мезатона. Для превращения VII в мезатон (VIII) применяют раствор хлористого водорода в абсолютном изопропиловом спирте.

$$\underset{\text{I}}{м\text{-}O_2NC_6H_4COCH_3} \xrightarrow{Br_2} \underset{\text{II}}{м\text{-}O_2NC_6H_4COCH_2Br} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[(CH_3)_2CHOH]{[(CH_3)_2CHO]_3Al} \underset{\text{III}}{м\text{-}O_2NC_6H_4CH(OH)CH_2Br} \xrightarrow{NaOH}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{IV}}{м\text{-}O_2NC_6H_4CH\!-\!CH_2 \text{ (}\diagdown O \diagup\text{)}} \xrightarrow{H_2NCH_3} \underset{\text{V}}{м\text{-}O_2NC_6H_4CH(OH)CH_2NHCH_3} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[CH_3OH]{H_2/Ni} \underset{\text{VI}}{м\text{-}H_2NC_6H_4CH(OH)CH_2NHCH_3} \xrightarrow{NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O}$$

$$\longrightarrow м\text{-}HOC_6H_4CH(OH)CH_2NHCH_3\cdot{}^1/_2H_2SO_4 \xrightarrow{NH_3}$$

$$\rightarrow \underset{\text{VII}}{м\text{-}HOC_6H_4CH(OH)CH_2NHCH_3} \xrightarrow{HCl} \underset{\text{VIII}}{м\text{-}HOC_6H_4CH(OH)CH_2NHCH_3\cdot HCl}$$

1. *м*-Нитро-α-бромацетофенон (II). 60 л безводного дихлорэтана и 25 кг (0,151 *мол*) *м*-нитроацетофенона нагревают при размешивании до 35—40° и постепенно приливают 23,5 кг (0,149 мол) брома. Вначале

прибавляют 200 мл брома и перемешивают 5 минут. Если бромирование не наступает, готовят «затравку» и прибавляют ее к реакционной массе. Для приготовления «затравки» небольшое количество *м*-нитроацетофенона растворяют в дихлорэтане, прибавляют несколько миллилитров брома и нагревают. Происходит обесцвечивание раствора и выделение бромистого водорода. Обеспечив начало реакции, продолжают постепенное прибавление брома к реакционной массе в течение $1^1/_2$—2 часов при 35—40°. Затем дополнительно перемешивают массу при этой температуре 30 минут и отгоняют дихлорэтан в вакууме (200—300 мм) при 60—70°. Остаток кипятят 30 минут со 100 л абсолютного изопропилового спирта и постепенно охлаждают при перемешивании до 10—15°, при этой температуре оставляют на 2 часа. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5 л изопропилового спирта и высушивают. Получают 28 кг II. т. пл. 89—92°.

От спиртовых маточных растворов отгоняют спирт до $^1/_5$ первоначального объема, остаток охлаждают, отфильтровывают осадок II и промывают его 1 л абсолютного изопропилового спирта. Получают дополнительно 1,5 кг II, т. пл. 88—90°. Общий выход II — 2,5 кг (80% на I).

2. *м*-Нитрофенилбромметилкарбинол (III). К 92 л раствора изопропилата алюминия в изопропиловом спирте, содержащего 3,32 кг изопропилата алюминия (приготовление раствора изопропилата алюминия см. в статье «Левомицетин»), при 60—70° и перемешивании прибавляют 25 кг (0,102 мол) II и кипятят в течение 3 часов. Затем отгоняют в вакууме (400—500 мм) при 60—70° около 55 л изопропанола. Отгонку ведут до образования патокообразной массы, избегая полного удаления растворителя и перегрева образовавшегося комплекса, что может привести к самопроизвольному разложению, носящему характер взрыва. Остаток после отгонки изопропанола охлаждают не ниже 30—40° и постепенно приливают 10—12% раствор серной кислоты до кислой реакции на конго так, чтобы температура при подкислении не поднималась выше 50—55°. Реакционную массу перемешивают при этой температуре 30 минут и проверяют наличие кислой реакции и отсутствие твердой фазы. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 115 л бензола и перемешивают 20 минут, затем бензольный слой отделяют, промывают 3 раза водой до отсутствия кислой реакции и определяют в нем по анализу содержание III. Получают 135 л бензольного раствора, содержащего 16—18% III, который используют на следующей стадии.

3. Окись *м*-нитростирола (IV). К 135 л бензольного раствора III, полученного на предыдущей стадии, прибавляют при размешивании 48 л воды и 9,5 л 42% раствора едкого натра. Смесь нагревают при перемешивании до 40° и перемешивают при этой температуре 2 часа, отбирая пробы водного слоя для определения остаточной щелочи. Реакцию считают законченной, когда на титрование двух проб, взятых через 30 минут, расходуется одинаковое количество кислоты. Реакционную массу охлаждают до 15—20°, прекращают перемешивание и оставляют для деления слоев на 40—60 минут. Бензольный слой отделяют и промывают 3 раза водой до отсутствия щелочной реакции на фенолфталеин. От бензольного раствора при 50—60° отгоняют бензол в вакууме (200—400 мм). Необходимо избегать перегрева IV (возможна полимеризация). После отгонки бензола получают техническую окись *м*-нитростирола (около 20 кг), представляющую собой темно-коричневую густую массу; без какой-либо обработки ее используют на следующей стадии.

4. 1-(*м*-Нитрофенил)-2-метиламиноэтанол (V). 20 кг IV, полученной на предыдущей стадии, и 58 л раствора 12,2 кг метиламина в изо-

пропаноле при перемешивании постепенно в течение 30—40 минут нагревают до 40—45°, при этой температуре выдерживают 2 часа. При этом давление поднимается до 1,5 атм. После выдержки изопропанол, содержащий метиламин, отгоняют.

К техническому V, содержащему смолы, добавляют 65 л воды и при перемешивании и температуре 40—45° подкисляют соляной кислотой по конго. Перемешивание продолжают 30 минут и охлаждают до 15—20°. При перемешивании добавляют около 2 л 42% раствора едкого натра до pH 7,5—8,0. Перемешивание прекращают, выделившейся смоле дают отстояться. Водный раствор гидрохлорида V осторожно декантируют и обесцвечивают 0,6 кг угля при перемешивании в течение 30 минут, фильтруют, охлаждают до 13—18° и постепенно при перемешивании прибавляют 4 л 42% раствора едкого натра до щелочной реакции на тимолфталеин. Охлаждают суспензию до 5—10°, через 2 часа осадок отфильтровывают и промывают 40 л воды до отсутствия щелочной реакции на тимолфталеин, сушат при 40—50°. Получают 10 кг (50% на III) V, т. пл. 94—96°.

5. 1-(*м*-Аминофенил)-2-метиламиноэтанол (VI). 12 кг V, 45 л метанола и 1,27 кг пасты никеля Ренея гидрируют в автоклаве 6 часов при 25—30° и 10—20 атм. Катализатор отфильтровывают, метанол отгоняют и оставшийся VI в виде коричневой полукристаллической массы без очистки используют для получения VII.

6. 1-(*м*-Оксифенил)-2-метиламиноэтанол (VII). VI, полученный на предыдущей стадии, растворяют в 16—17% серной кислоте, охлаждают до 8—9° и начинают прибавление раствора 4,17 кг нитрита натрия в 12,7 л воды. Процесс ведут при 9—14° в течение 4—6 часов, контролируя его по йодкрахмальной пробе. После окончания реакции раствор соли диазония постепенно выливают в нагретый до 95—98° раствор 1,4 л 92,5% серной кислоты в 24 л воды. При этом происходит бурное выделение азота. Процесс ведут с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы была в интервале 80—98°. Раствор соли диазония сохраняют холодным. По окончании прибавления раствора соли диазония реакционную массу кипятят 30 минут. Конец реакции разложения определяют пробой с солянокислым диметиланилином. С этой целью каплю реакционного раствора наносят на фильтровальную бумагу и рядом наносят каплю 3% раствора солянокислого диметиланилина. При соприкосновении капель не должно появляться оранжевое окрашивание.

Далее реакционный раствор охлаждают до 7° и нейтрализуют 22 кг мела до pH 4,0. Осадок образовавшегося гипса отфильтровывают и промывают 50 л горячей воды. Фильтрат и промывные воды кипятят 15—20 минут с 1 кг угля, охлаждают до комнатной температуры и уголь отфильтровывают. Осветленный раствор (~180 л) упаривают в вакууме при 75—80° до объема 30 л, охлаждают до 18—20°, прибавляют 28 г гидросульфита и 0,4 кг угля, перемешивают 30 минут, охлаждают до 5—8°, перемешивают еще 30 минут и фильтруют. Осадок на фильтре промывают 5 л воды, охлажденной до 5—8°. К фильтрату вместе с промывной водой при 15—18° прибавляют 5 л 25% раствора аммиака до щелочной реакции на фенолфталеин и перемешивают 3 часа. Осадок VII отфильтровывают и промывают холодной водой (2×2 л) и 4 л охлажденного изопропилового спирта. Получают 10,3 кг пасты VII, которую перекристаллизовывают из 32 л 80% изопропилового спирта с добавлением 0,2 кг угля. Раствор VII горячим отфильтровывают от угля и промывают последний 0,5 л растворителя. Фильтрат охлаждают сначала до комнатной температуры, а затем до 8—10° и оставляют при этой температуре на 2 часа. Осадок VII отфильтровывают, промывают

2 л 80% изопропилового спирта и высушивают. Получают 5,4 кг (53% на V), VII, т. пл. 152—154°.

7. Гидрохлорид 1-(*м*-оксифенил)-2-метиламиноэтанола (VIII). 5,4 кг VII, 27 л абсолютного изопропилового спирта и 0,5 кг угля нагревают до 50—60° и при перемешивании в течение 15—20 минут прибавляют до кислой реакции на конго ~7,3 л раствора хлористого водорода в абсолютном изопропиловом спирте, содержащего 168 г/л хлористого водорода. Реакционную массу кипятят 15—20 минут и отфильтровывают уголь. Фильтрат охлаждают до комнатной температуры, вносят «затравку» мезатона и периодически перемешивают в течение 12—15 часов. Осадок VIII отфильтровывают, промывают 3 л абсолютного изопропилового спирта и высушивают. Получают 5,4 кг (82% на VII и 17,38% на I) VIII.

ФЕТАНОЛ

Гидрохлорид *DL*-1-(*м*-оксифенил)-2-этиламиноэтанола.

$$м\text{-}HOC_6H_4CH(OH)CH_2NHC_2H_5 \cdot HCl$$

$C_{10}H_{15}NO_2 \cdot HCl$ М. в. 217,70

Синоним: эффортид.

Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха, хорошо растворим в воде и спирте, не растворим в дихлорэтане, хлороформе и эфире, т. пл. 112—116°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3611-68.

Фетанол близок к мезатону; действует менее сильно, но более продолжительно по сравнению с мезатоном; применяется по тем же показателям.

Выпускается в таблетках по 0,005 г, во флаконах по 15 мл 0,75% раствора и в ампулах по 1 мл 1% раствора (список Б).

Исходным соединением в синтезе фетанола (VII) является окись *м*-нитростирола (I). При взаимодействии I с гидрохлоридом этиламина получают 1-(*м*-нитрофенил)-2-этиламиноэтанол (II), который гидрированием с никелем Ренея превращают в 1-(*м*-аминофенил)-2-этиламиноэтанол (III). При действии на III нитрита натрия в сернокислой среде получают сернокислую соль диазония, которую разлагают с образованием сульфата 1-(*м*-оксифенил)-2-этиламиноэтанола (IV). Последний с аммиаком дает основание (V), которое действием спиртового раствора хлористого водорода переводят в VI [1].

$$\underset{\text{I}}{м\text{-}NO_2C_6H_4CH\overset{}{-}CH_2\ (\text{эпоксид}, -O-)} \xrightarrow{C_2H_5NH_2 \cdot HCl} \underset{\text{II}}{м\text{-}NO_2C_6H_4CH(OH)CH_2NHC_2H_5} \xrightarrow{H_2/Ni}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{III}}{м\text{-}NH_2C_6H_4CH(OH)CH_2NHC_2H_5} \xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O]{NaNO_2}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{IV}}{м\text{-}OHC_6H_4CH(OH)CH_2NHC_2H_5 \cdot {}^1/_2H_2SO_4} \xrightarrow{NH_3}$$

$$\underset{\text{V}}{м\text{-}HOC_6H_4CH(OH)CH_2NHC_2H_5} \xrightarrow{HCl} \underset{\text{VI}}{м\text{-}HOC_6H_4CH(OH)CH_2NHC_2H_5 \cdot HCl}$$

1. 1-(*м*-Нитрофенил)-2-этиламиноэтанол (II). Смесь 253,7 г гидрохлорида этиламина, содержащего 145,7 г (1,78 *мол*) этиламина, 211 мл 42% раствора едкого натра (3,89 мол), 89 г (0,538 *мол*) I (см. стр. 47) и 700 мл спирта, нагревают в автоклаве до 52—57° и оставляют при этой температуре на 2 часа. Массу охлаждают, образовавшийся хлористый натрий отфильтровывают и промывают спиртом (2×50 мл). Фильтрат упаривают, к остатку прибавляют 620 мл воды и 50—60 мл концентрированной соляной кислоты до кислой реакции на конго. Перемешивание продолжают 20—30 минут и при 20—30° добавляют 14—19 мл 42% раствора едкого натра до pH 7,9—8,3. После отстаивания раствор сливают со смол, кипятят 15—20 минут с 7 г угля, охлаждают, фильтруют и к охлажденному до 13—18° раствору при перемешивании прибавляют 26 мл 42% раствора едкого натра до pH 10,0. Перемешивание продолжают при 13—18° $2^1/_2$—3 часа, после чего осадок отфильтровывают и промывают ледяной водой до отсутствия щелочной реакции по фенолфталеину. Получают 97,4 г (86%) II, т. пл. 93—96°.

2. 1-(*м*-Аминофенил)-2-этиламиноэтанол (III). 97,4 г (0,46 мол) II растворяют при нагревании до 50° в 600 *мл* спирта. К охлажденному до 30—35° раствору прибавляют 9,5 г водной пасты никеля Ренея и проводят гидрирование до прекращения поглощения водорода (29—30,5 *л*). Реакционную массу охлаждают до 15—17°, катализатор отфильтровывают, фильтрат подкисляют 78 мл концентрированной соляной кислоты до кислой реакции на конго и отгоняют спирт. Остаток разбавляют 500 мл воды, кипятят 10 минут с 6 г угля, охлаждают до 20—25° и фильтруют. Полученный раствор, содержащий 102 г (87%) дигидрохлорида III, применяют на следующей стадии.

3. 1-(*м*-Оксифенил)-2-этиламиноэтанол (V). Смесь 500 мл воды, 71 мл 92,5% серной кислоты и раствора 102 г (0,4 мол) дигидрохлорида III, полученного на предыдущей стадии, охлаждают до —2° и при этой температуре постепенно при перемешивании прибавляют раствор 28,2 г (0,4 мол) 98,5% нитрита натрия. Процесс диазотирования контролируют по йодкрахмальной пробе. По окончании прибавления нитрита натрия перемешивают еще 30 минут, после чего при температуре 90—98° полученный раствор приливают к заранее приготовленному раствору 10 мл концентрированной серной кислоты в 170 *мл* воды, нагретому до 95—98°. Перемешивание при 90—98° продолжают еще 30 минут. Конец разложения соли диазония контролируют с солянокислым диметиланилином. Затем раствор охлаждают до 60—70°, прибавляют 120 г мела до pH 4,0, фильтруют, упаривают в вакууме до объема 320—350 мл, охлаждают до 15—17°, перемешивают 30 минут с 0,3 г гидросульфита и 10 минут с 8 г угля. После фильтрации при перемешивании и температуре 18—20° добавляют 48 мл 25% водного аммиака до pH 10,0 и перемешивают при 10—15° еще 3 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 120 *мл холодной* (5°) *воды*. Получают 65 г (78% на II) V, т. *пл*. 142—144°.

4. Гидрохлорид 1-(*м*-оксифенил)-2-этиламиноэтанола (VI). К смеси 63 г (0,348 *мол*) V и 46 мл безводного спирта прибавляют 83 *мл* спиртового раствора хлористого водорода (14,7 г; 0,403 мол) до кислой реакции на конго. Образовавшийся раствор обесцвечивают кипячением в течение 5—10 минут с 4 г угля. Уголь промывают 23 мл горячего безводного спирта. К охлажденным до 10—15° объединенным спиртовым растворам при перемешивании приливают 920 мл дихлорэтана, вносят затравку VI, перемешивают $1^1/_2$ часа и оставляют на 8—10 часов при 0—4°. Осадок отфильтровывают и промывают 30 *мл* дихлорэтана. Получают 56,8 г (75%) VI, т. *пл*. 112—116°. Маточник упаривают, остаток разбавляют 30 мл воды, подкисляют концентрированной серной кисло-

той по конце и нагревают до растворения. Раствор обесцвечивают углем и гидросульфитом и осаждают из него добавлением 12 мл 25% водного раствора аммиака 11,8 г V, т. пл. 143—144°. Общий выход VI — 63,4 г (85%).

БАМЕТАНСУЛЬФАТ

Сульфат *DL*-1-(*п*-оксифенил)-2-бутиламиноэтанола.

$(n\text{-}HOC_6H_4CH(OH)CH_2NHC_4H_9)_2 \cdot H_2SO_4$

$(C_{12}H_{19}NO_2)_2H_2SO_4$ М. в. 516,66

Синоним: васкулат.

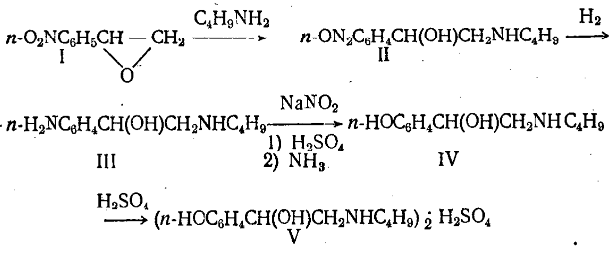
Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, не растворим в ацетоне, хлороформе и эфире, т. пл. 162—166° (разл.) (в пределах 2°; в запаянном капилляре).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3616-68.

Баметансульфат оказывает гипотензивное действие и снимает спазмы периферических сосудов. Применяется при эндартериитах, болезни Рейно.

Выпускается в таблетках по 0,025 г, в ампулах по 1 мл 5% раствора и 1% водного раствора во флаконах (список Б).

Баметансульфат получают аналогично фетанолу [1] и мезатону [2] из окиси *п*-нитростирола (I) и бутиламина [3, 4]. При нагревании I (см. стр. 61) с бутиламином получают 1-(*п*-нитрофенил)-2-бутиламиноэтанол (II), который восстанавливают водородом над никелем Ренея в среде метилового спирта до 1-(*п*-аминофенил)-2-бутиламиноэтанола (III). Диазотированием сульфата III и последующим разложением диазосоединения получают 1-(*п*-оксифенил)-2-бутиламиноэтанол (IV), а из него с серной кислотой баметансульфат (V).



1. **1-(*п*-Нитрофенил)-2-бутиламиноэтанол (II).** 82,6 г (0,5 мол) I и 190 г (2,5 мол) 96% бутиламина нагревают 3 часа при 75—80°. Избыток бутиламина отгоняют с водяным паром, к остатку приливают 300—400 мл воды и при 60—70° подкисляют соляной кислотой (~49 г) до pH 1,0—2,0. Перемешивают 25—30 минут и подщелачивают при 30—40° 42% раствором едкого натра (~7 мл) до pH 6,9—7,2. После отстаивания в течение 2 часов раствор сливают со смолы и кипятят 15—20 минут с 6 г угля, после чего охлаждают и фильтруют. Уголь промывают 25 мл воды. К охлажденному до 13—18° раствору при пере-

мешивании прибавляют ~40 мл 42% раствора едкого натра до pH 10,0, перемешивают при 10—15° 3 часа, выделившийся осадок отфильтровывают и промывают водой до отсутствия щелочной реакции. Получают 98 г (82,5%) II, т. пл. 89—92°.

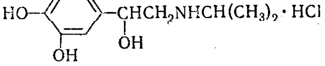
2. 1-(*п*-Аминофенил)-2-бутиламиноэтанол (III). 98 г (0,412 мол) II растворяют в 600 мл метанола при перемешивании и нагревании до 50°. Раствор охлаждают до 20°, вносят 10 г водной пасты никеля Ренея и при перемешивании пропускают водород из газометра. Поглощается 26,5—27,5 г водорода. Катализатор отфильтровывают и промывают 60 мл метанола. Метанольный раствор упаривают, остаток растворяют при 30—40° в смеси 27 мл серной кислоты и 400 мл воды и полученный раствор используют на следующей стадии.

3. 1-(*п*-Оксифенил)-2-бутиламиноэтанол (IV). К охлажденной смеси 400 мл воды и 12 г (0,113 мол) 92,5% серной кислоты прибавляют раствор III, а затем постепенно приливают 28 г (0,324 мол) 98,5% нитрита натрия в 100 мл воды при 9—14° до появления черно-синего пятна на йодкрахмальной бумажке. Перемешивание продолжают еще 30 минут, после чего охлажденный раствор при перемешивании постепенно прибавляют к нагретой до 95—98° смеси 19 г 92,5% серной кислоты и 600 мл воды. Реакционную массу перемешивают еще 30 минут, охлаждают до 60—70°, нейтрализуют 140 г углекислого кальция до pH 7,0 и фильтруют. Осадок гипса промывают в несколько приемов 100 мл горячей воды. Фильтрат и промывные воды обесцвечивают углем, охлаждают до 20° и фильтруют. Полученный раствор упаривают в вакууме до 660 мл, к остатку приливают 83 мл дихлорэтана и при 22—27° прибавляют с перемешиванием 66 мл 25% водного раствора аммиака до pH 10,0—11,0. Вносят «затравку» IV, перемешивают 1 час, охлаждают до 10—15° и перемешивают еще 1 час. Выделившийся осадок отфильтровывают и сушат. Получают 66 г (77%) IV, т. пл. 117—122° (в пределах 2°).

4. Сульфат 1-(*п*-оксифенил)-2-бутиламиноэтанола (V). 66 г (0,315 мол) IV растворяют при нагревании в 180 мл спирта. Реакционную массу охлаждают до 40—50° и приливают раствор 15,6 г 96% серной кислоты в 40 мл спирта до pH 5,5—6,5. Раствор кипятят 5—10 минут с углем, фильтруют и уголь промывают 10 мл горячего спирта. Фильтрат охлаждают до комнатной температуры и дают «затравку» V. Выделившийся осадок отфильтровывают и промывают спиртом (26 мл). Получают 62,6 г (49%) V, т. пл. 163—165° (разл.).

ИЗАДРИН *

Гидрохлорид *DL*-1-(3′, 4′-диоксифенил)-2-изопропиламиноэтанола-1.



$C_{11}H_{17}NO_3 \cdot HCl$ М. в. 247,5

Синонимы: изопреналин, алеудрин, новодрин, эуспиран.

Белый кристаллический порошок, слегка горьковатого вкуса, растворим в воде и спирте, мало растворим в бензоле и эфире; водный

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук А. А. Кропачевой.

раствор при стоянии становится ярко-розовым, т. пл. 166—172° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 505-62 (1963, сб. 2, стр. 107).

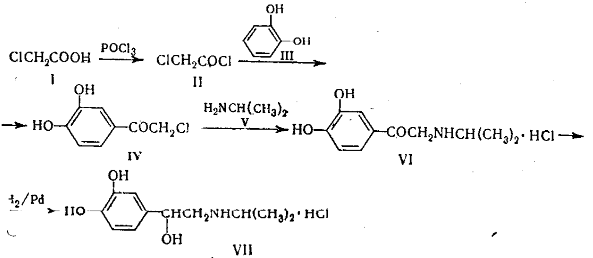
Изадрин обладает сильным бронхорасширяющим действием. В отличие от адреналина, к которому он близок по строению, не вызывает сужения сосудов. Применяется для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы, а также при астмоидных и эмфизематозных бронхитах.

Выпускается в таблетках по 0,005 г и во флаконах по 10 и 25 мл 0,5% раствора (список Б).

Известны способы получения изадрина с применением различных исходных веществ. По одному из способов исходят из диацетил- или дибензилоксиацетофенонов, которые окисляют двуокисью селена до диацетил- или дибензилоксифенилглиоксаля, а затем гидролизуют до 3,4-диоксифенилглиоксаля [1]. Последний восстанавливают водородом в присутствии изопропиламина и 10% Pd/C до 1-(3,4-диоксифенил)-2-изопропиламиноэтанола. Общие выходы изадрина составляют 42 и 44% соответственно.

По другому способу синтез осуществляется в 7 стадий из гваякола [2]. Гваякол сплавляют с хлоралгидратом в присутствии катализаторов (K_2CO_3, Na_3PO_4 и др.) и полученный 3-метокси-4-оксифенилтрихлорметилкарбинол гидролизуют до 3-метокси-4-оксифенил-глиоксаля. Последний подвергают восстановительному аминированию с изопропиламином и никелем Ренея. Образующийся α-изопропиламино-3-метокси-4-оксиацетофенон деметилируют с помощью концентрированной соляной кислоты при 140°, а полученный гидрохлорид α-изопропиламино-3,4-диоксиацетофенона восстанавливают водородом при 50 атм. в присутствии 10% Pd/C до 1-(3′,4′-диоксифенил)-2-изопропиламиноэтанола. Выходы последнего на гваякол не превышают 24%.

Известно также получение изадрина в две стадии из хлор-ацетопирокатехина (IV) [3]. При действии на IV изопропиламина (V) получают гидрохлорид α-изопропиламино-3,4-диоксиацетофенона (VI), который каталитически (с Pd/C) восстанавливают до гидрохлорида 1-(3,4-диоксифенил)-2-изопропиламиноэтанола (VII). Последняя схема легла в основу промышленного метода получения изадрина из пирокатехина [4]. Выход изадрина — 62% на хлорацетопирокатехин и 39% — на пирокатехин.



1. Хлорангидрид хлоруксусной кислоты (II). К 189,8 г (2 мол) 99% I и 167 мл безводного хлороформа прибавляют 154 г (1 мол) свежеперегнанной хлорокиси фосфора, т. кип. 104° и нагревают при кипении

8—9 часов. Затем реакционную массу охлаждают до 20°. Хлороформный раствор, содержащий II, сливают с выделившейся фосфорной кислоты и используют на следующей стадии.

2. Хлорацетопирокатехин (α-хлор-3,4-диоксиацетофенон) (IV). К хлороформному раствору II прибавляют 45 мл хлороформа и 0,22 кг (2 мол) III, т. пл. 104—105°. Реакционную массу кипятят 16 часов, при этом постепенно выделяется темный осадок IV. К концу нагревания к реакционной массе, представляющей собой твердое темноокрашенное вещество, прибавляют 825 мл воды, хлороформ отгоняют, а полученный темный раствор оставляют охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании. Затем охлаждают массу до температуры 5—7°, выделившийся IV отфильтровывают, промывают 50 мл воды и сушат на воздухе. Получают IV в виде темно-розового кристаллического вещества, т. пл. 170°, содержащего 1 молекулу кристаллизационной воды. Выход — 0,26 кг (63,5% на III).

3. Гидрохлорид α-изопропиламино-3,4-диоксиацетофенона (VI). К смеси 350 мл безводного изопропилового спирта и 93,5 г (0,5 мол) IV при перемешивании быстро приливают 88,5 г (1,5 мол) изопропиламина (V). *При этом температура поднимается до 40°, масса густеет.* Реакционную массу нагревают до 45°, оставляют на 1 час при 45° и на 2 часа при 55°. Полученный ω-изопропиламино-3,4-диоксиацетофенон превращают в его гидрохлорид путем постепенного прибавления к реакционной массе концентрированной соляной кислоты до pH 4,0. На следующий день реакционную массу охлаждают до 5—7°, фильтруют и промывают 100—200 мл ацетона, пока промывные порции ацетона не станут бесцветными. Осадок сушат на воздухе. Получают 83,9 г (68,8%) VI, т. *пл. 236—238°.*

4. Гидрохлорид DL-1-(3′,4′-диоксифенил)-2-изопропиламиноэтанола (VII). 61,4 г (0,25 мол) VI, 400 мл метилового спирта, 30 мл воды и 8 г 4% палладированного угля подвергают гидрированию в автоклаве при 50 атм. и температуре 65—70°. Процесс длится 1½—2 часа и поглощение водорода прекращается. Автоклав охлаждают, катализатор отфильтровывают и раствор упаривают в вакууме при температуре 35—40° почти досуха. К остатку прибавляют 100 мл ацетона, размешивают, *отфильтровывают, промывают 100 мл ацетона (пока промывные* порции ацетона не станут бесцветными) и сушат при 40—50°. Получают 54,2 г (90% на VI) изадрина.

КОРОНТИН

Лактат (или глюконат) *DL*-1-фенил-2-(1,1′-дифенилпропил-3′)-аминопропана.

$(C_6H_5)_2CHCH_2CH_2NHCH(CH_3)CH_2C_6H_5 \cdot CH_3CHOHCOOH[CH_2OH(CHOH)_4COOH]$

$C_{27}H_{33}NO_3(C_{30}H_{39}NO_7)$ М. в. 419,54 (525,62

Синонимы: прениламин, сегонтин.

Коронтин-лактат — белый порошок, плохо растворим в воде, хорошо растворим в спирте, бензоле, диоксане, хлороформе, т. пл. 140—142°. Для инъекционных растворов применяется коронтин-глюконат, хорошо растворимый в воде.

Коронтин оказывает коронарорасширяющее действие, применяется при хронической коронарной недостаточности [1, 2].

Выпускается в драже по 0,015 г (список Б).

Основание коронтина (IV) получают из β, β-дифенилпропионовой кислоты (I), которую восстанавливают алюмогидридом лития в 1,1-ди-

фенил-3-пропанол (II) [5]. Последний взаимодействием с трехбромистым фосфором превращают в 1,1-дифенил-3-бромпропан (III) [6, 7]. Взаимодействием III с 1-фенил-2-аминопропаном получают IV [8, 9], из которого с помощью соответствующих кислот готовят лактат V или глюконат VI [3, 4].

$$\underset{\text{I}}{(C_6H_5)_2CHCH_2COOH} \xrightarrow{LiAlH_4} \underset{\text{II}}{(C_6H_5)_2CHCH_2CH_2OH} \xrightarrow{PBr_3}$$

$$\underset{\text{III}}{(C_6H_5)_2CHCH_2CH_2Br} \xrightarrow{NH_2CH(CH_3)CH_2C_6H_5}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{IV}}{(C_6H_5)_2CHCH_2CH_2NHCH(CH_3)CH_2C_6H_5}$$

$$CH_3CHOHCOOH \mid CH_2CH(CHOH)_4COOH$$

$$\underset{\text{V}}{(C_6H_5)_2CHCH_2CH_2NHCH(CH_3)CH_2C_6H_5 \cdot CH_3CHOHCOOH} \qquad \underset{\text{VI}}{(C_6H_5)_2CHCH_2CH_2NHCH(CH_3)CH_2C_6H_5 \cdot CH_2OH(CHOH)_4COOH}$$

1. 1,1-Дифенил-3-пропанол (II) [5]. К смеси 21 г (0,092 мол) I и 300 мл безводного эфира приливают раствор 5 г (0,13 мол) алюмогидрида лития в 200 мл эфира с такой скоростью, чтобы реакционная масса равномерно кипела, кипятят 3 часа, охлаждают до —10° и при перемешивании приливают 10 мл воды. Массу фильтруют, фильтрат упаривают и остаток перегоняют в вакууме. Получают 15,6 г (79%) II, т. кип. 185° (10 мм).

2. 1,1-Дифенил-3-бромпропан (III). К смеси 15 г (0,07 мол) II, 100 мл безводного бензола и 2 мл пиридина прибавляют при перемешивании 21 г (0,078 мол) трехбромистого фосфора. Реакционную массу греют 2 часа при 60° и выливают на лед. Бензольный слой отделяют, упаривают в вакууме, остаток при стоянии кристаллизуется. Получают 29 г (97%) III, т. пл. 45—46° (из спирта).

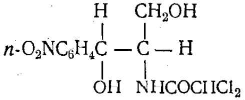
3. 1-Фенил-2(1′,1′-дифенилпропил-3′)-аминопропан (IV). Смесь 79,5 г (0,25 мол) III, 79 г (0,58 мол) 1-фенил-2-аминопропана и 400 мл бензола кипятят 6 часов. Осадок гидробромида III отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме, остаток растворяют в эфире и прибавляют 2 н. соляную кислоту до кислой реакции на конго. Осадок гидрохлорида IV отфильтровывают, кипятят в воде, вновь фильтруют, выделяют основание IV 10% раствором соды и извлекают его эфиром. Эфирный раствор после высушивания сульфатом натрия упаривают. Получают 51 г (54%) IV, т. пл. 38—40°.

4. Лактат 1-фенил-2-(1′,1′-дифенилпропил-3′)-аминопропана (V). К раствору 2,5 г (0,018 мол) 67% молочной кислоты в 50 мл воды прибавляют при 80° 5 г (0,015 мол) IV. Оставляют на 1 час при 80° и на 4 часа при 60°. Затем массу охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и затем эфиром. Получают 5,6 г (87,5%) V, т. пл. 138—140°. После перекристаллизации из спирта и эфира т. пл. 140—142°.

5. Глюконат 1-фенил-2-(1′1′-дифенилпропил-3′)-аминопропана (VI). 1,96 г (0,01 мол) глюконовой кислоты, 3,29 г (0,01 мол) IV и 519 мл дистиллированной воды нагревают при перемешивании и температуре 80° в течение 1 часа, затем при температуре 40° — в течение 4 часов. Получают 1% раствор VI для инъекций.

ЛЕВОМИЦЕТИН *

D-(-)-Трео-1-(*n*-нитрофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиол.



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ М. в. 323,13

Синоним: хлорамфеникол.

Белый или белый со слабым желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок, горького вкуса, мало растворим в воде, легко растворим в спирте и этилацетате, практически не растворим в хлороформе, т. пл. 149—153°, $[\alpha]^{20}_D$ от +18 до +21° (5% раствор в 95° спирте), уд. показатель поглощения $E^{1\%}_{1\,см}$ при длине волны 278 mμ от 290 до 305 (0,002% водный раствор).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 391).

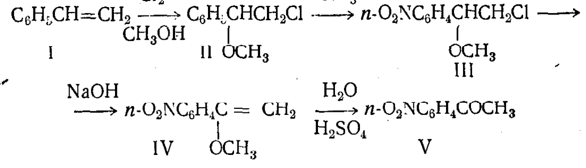
Левомицетин — антибиотик с широким спектром действия. Применяется для лечения брюшного тифа и паратифов, дизентерии, бруцеллеза, коклюша, пневмонии, гонореи, гнойных инфекций, трахомы и ряда других заболеваний, вызванных риккетсиями и крупными вирусами.

Выпускается в таблетках, капсулах и свечах по 0,1; 0,25 и 0,5 г и в виде 1% мази (список Б).

Левомицетин — оптически активный антибиотик, выделенный из лучистого гриба Streptomyces venezudae. Его структура была выяснена в 1949 г. Rebstock с сотр. и доказана синтезом [1—3].

Одним из наиболее доступных веществ для получения левомицетина (XV) является стирол (I), который превращают либо в *n*-нитроацетофенон (V), либо в *n*-нитрофенилхлорметилкарбинол (XVIII). Соединения V или XVIII переводят в *n*-нитро-α-ацетиламиноацетофенон (IX), из последнего далее по общей схеме синтезируют XV.

Для получения V стирол подвергают метоксихлорированию хлором в среде метанола; получаемый метиловый эфир хлоргидрина стирола (II) нитруют смесью азотной и серной кислот, а образовавшуюся смесь нитроизомеров (III) подвергают обработке щелочью и выделяют *n*-нитро-α-метоксистирол (IV); при гидролизе IV в присутствии серной кислоты образуется V [4].



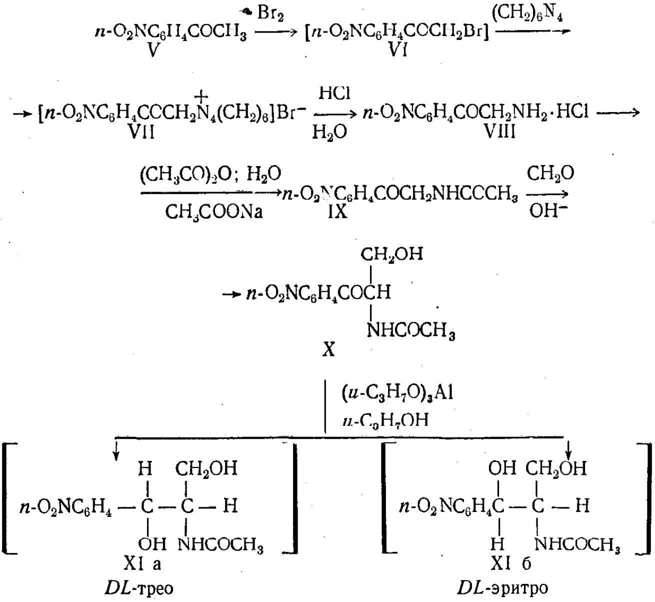
n-Нитроацетофенон (V) превращают в левомицетин по следующей схеме [2, 3]. V бромируют до *n*-нитро-α-бромацетофенона (VI)**, из ко-

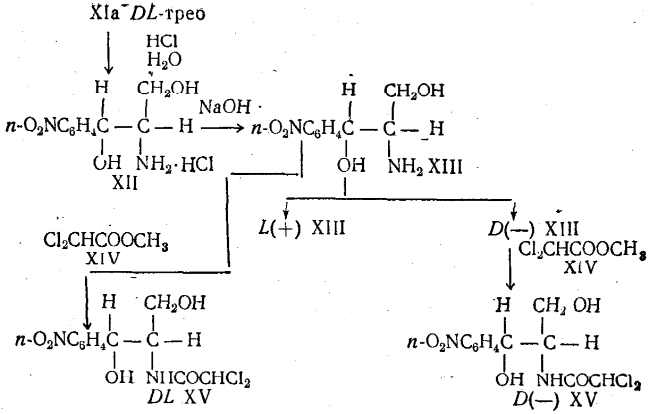
* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук М. И. Дороховой

** VI может быть получен также при бромировании IV и последующем гидролизе образующегося 1-(*n*-нитрофенил)-1-метокси-1,2-дибромэтана [5].

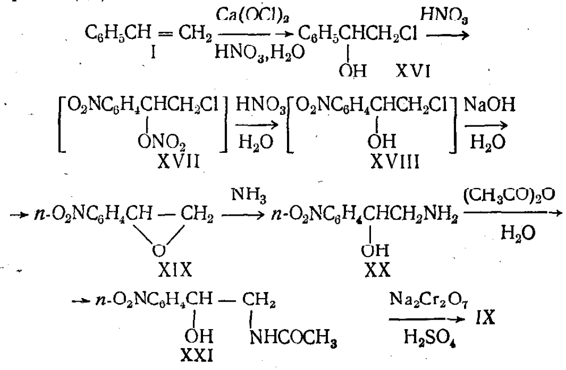
торого без выделения получают уротропиновую соль (VII), при гидролизе VII образуется гидрохлорид *п*-нитро-α-аминоацетофенона (VIII) [6]. Соединение VIII далее ацетилируют уксусным ангидридом в присутствии основных агентов, образующийся *п*-нитро-α-ацетиламиноацетофенон (IX) при взаимодействии с формальдегидом в присутствии углекислого натрия дает *п*-нитро-α-ацетиламино-β-оксипропиофенон (X) [7]. Кетон X восстанавливают смесью изопропилата и хлордиизопропилата алюминия в смесь диастереоизомерных *DL*-1-(*п*-нитро)-2-ацетиламино-1,3-пропандиолов (XI), из которых XIа принадлежит к трео-, а XIб — к эритро-ряду. Применение определенных условий восстановления X обеспечивает преимущественное образование нужного треоизомера [8—10]. Смесь изомеров XI подвергают гидролизу соляной кислотой, при этом получают кристаллический гидрохлорид *DL*-трео-1-(*п*-нитрофенол)-2-амино-1,3-пропандиола (XII) [11]. Основание XIII, выделенное из гидрохлорида XII, взаимодействием с метиловым эфиром дихлоруксусной кислоты (XIV) превращают в рацемат левомицетина — синтомицин (*DL*-XV). Для получения XV основание XIII предварительно делят на оптические антиподы: *D*(—)XIII и *L*(+)XIII; дихлорацетилирование *D*(—)XIII приводит к левомицетину (XV).

Разделение XIII на антиподы может быть осуществлено как с применением *D*-винной кислоты [12], так и посредством поочередной кристаллизации *D*(—)XIII и *L*(—)XIII из водной среды в присутствии XII [13—15]. Второй метод значительно удобнее первого.





Другой метод получения *п*-нитро-α-ацетиламиноацетофенона (IX) из стирола заключается в следующем [16]. Стирол взаимодействием с хлорноватистой кислотой превращают в хлоргидрин стирола (XVI), который далее нитруют концентрированной азотной кислотой [17—19]. Образующуюся смесь нитроизомеров нитроэфира фенилхлорметилкарбинола (XVII) без выделения омыляют до смеси нитрофенилхлорметилкарбинолов (XVIII), из которой при действии водного раствора едкого натра получают смесь изомерных окисей нитростиролов. Из последней выделяют кристаллическую окись *п*-нитростирола (XIX). При действии аммиака на XIX образуется *1-(п-нитрофенил)-2-аминоэтанол (XX)*; наиболее полно эта реакция проходит в жидком аммиаке [20]. Дальнейшее ацетилирование XX приводит к 1-(*п*-нитрофенил)-2-ацетиламиноэтанолу (XXI), при окислении XXI получают *п*-нитро-α-ацетиламиноацетофенон (IX).



А. Получение DL-трео-1-(*п*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола (XIII) из *п*-нитроацетофенона (V)

1. *п*-Нитро-α-бромацетофенон (VI). 62,5 кг V (60 кг 100%; 363 мол) растворяют в 500 л дихлорэтана. Обезвоживают раствор отгонкой 10—15 л влажного дихлорэтана, охлаждают до 30° и при перемешивании прибавляют в течение 6 часов 58,8 кг (367 мол) брома, поддерживая температуру 30—35°. Затем удаляют из реакционной массы бромистый водород продуванием осушенного воздуха и раствор VI в дихлорэтане используют на следующей стадии.

2. Гидрохлорид *п*-нитро-α-аминоацетофенона (VIII). К раствору 54 кг уротропина в 220 л безводного дихлорэтана приливают при 3—8° раствор VI в дихлорэтане, полученный на предыдущей стадии. Массу перемешивают в течение 40 минут и обрабатывают при температуре 35—38° 360 л 7—8% соляной кислоты, содержащей 60 кг хлористого натрия. Смесь оставляют на 3 часа при 25—30°, дихлорэтановый слой отделяют, водный слой перемешивают в течение 2 часов при 5—7°, осадок отфильтровывают, промывают 10% раствором хлористого натрия (4×50 л). Получают 105—120 кг пасты, содержащей 69,5 кг (88,3%) VIII.

3. *п*-Нитро-α-ацетиламиноацетофенон (IX). В 500 л воды, охлажденной до 3—5°, при перемешивании прибавляют 240 кг пасты VIII, содержащей 139 кг (642 мол) сухого вещества. После перемешивания в течение 1 часа при 3—5° приливают 99 кг 96% уксусного ангидрида (95 кг — 100%) и в течение 30 минут при 5—12° — 400—420 л раствора, содержащего 65 кг ацетата натрия. Реакционную массу перемешивают в течение 2 часов при 10—16°, осадок IX отфильтровывают, промывают охлажденной до 5° водой (40 л), охлажденным 2% раствором бикарбоната натрия (2×120 л) и вновь охлажденной водой (3×50 л). Получают около 200 кг пасты, содержащей 104 кг (64,4% на V) IX. Пасту IX без высушивания передают на следующую стадию.

4. *п*-Нитро-α-ацетиламино-β-оксипропиофенон (X). 200 л 80% изопропилового спирта с 200 л воды и 200 кг пасты IX, содержащей 104 кг (459 мол) сухого вещества, перемешивают до образования однородной массы, затем нагревают до 32° и приливают 52 кг формалина, содержащего 18,9 кг (630 мол) формальдегида. Последующим прибавлением 10% раствора углекислого натрия доводят pH среды до 8,0—8,5. Температура реакционной массы самопроизвольно повышается до 34—36°, масса темнеет, структура осадка изменяется от аморфного до мелкокристаллического. После перемешивания при 32—36° в течение 1 часа охлаждают до 15°, осадок отфильтровывают, промывают водой (~70 л) и 80% изопропиловым спиртом (2×50 л). Получают 98 кг (83% на IX, или 53,5% на V) X.

X — светло-желтый кристаллический порошок, т. пл. 166—167° (разл.).

5. *DL*-Трео-1-(*п*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиол (XIII). а) П о л у ч е н и е и з о п р о п и л а т а а л ю м и н и я. К 2,1 л четыреххлористого углерода, 27,8 кг (1020 мол) алюминиевых стружек, 57,7 л безводного изопропанола, содержащего 1,7 кг хлористого водорода, прибавляют 1 л раствора изопропилата алюминия от предыдущей загрузки. Если реакция в течение 30 минут не начинается самопроизвольно, массу нагревают (50—60°) до начала равномерного выделения водорода. Через 1—1½ часа температура самопроизвольно повышается до 150° и начинается кипение, которое через 1—1½ часа прекращается, и начинается снижение температуры. Прибавляют вторую порцию изопропанола (286 л) порциями по 6 л в течение 6—8 часов. По окончании

выделения водорода массу кипятят 1 час при перемешивании. Получают 340 л раствора изопропилата алюминия.

б) Получение XIII. 340 л раствора изопропилата алюминия и 305 л безводного изопропанола кипятят при перемешивании 2 часа, охлаждают до 50° и добавляют 9,5 л четыреххлористого углерода, 59,5 л изопропанола, содержащего 7,4 кг хлористого водорода и 110 кг X. Последний прибавляют в 5 приемов через 30 минут по 22 кг. Смесь размешивают 3 часа при 50—52°, охлаждают до 40° и отгоняют в вакууме спирт до объема ~400 л. Добавляют 132 л горячей воды и при перемешивании отгоняют 55 л водного изопропанола.

К остатку, содержащему изомеры XIа и XIб, приливают 530 л 27% соляной кислоты, 110 л дихлорэтана и смесь нагревают при 70—75° с перемешиванием $1^1/_2$ часа. Затем выдерживают массу 3 часа при 5°, XII отфильтровывают и промывают 55 л изопропанола. Получают 100 кг пасты XII, которую подвергают очистке. Для этого к раствору пасты XII в 190 л воды добавляют 600 г бикарбоната натрия до pH 7,5—8,0, нагревают до 65° и при отсутствии солей железа добавляют 6 кг угля. Перемешивают 30 минут при 60—65°, фильтруют, охлаждают до 40° и постепенно прибавляют 15% раствор едкого натра до pH 9,0—10,0. Массу перемешивают 2 часа при 5—7°, осадок XIII отфильтровывают, промывают водой (5°, 2×25 л) и сушат. Получают 64 кг (69,16% на X) XIII. (Выход может быть повышен за счет извлечения XIII из маточных растворов с помощью ионообменных смол.)

Чистый XIII — бесцветные кристаллы, т. пл. 143—145°.

Б. Получение *DL*-1(*п*-нитро)-2-ацетиламино-1,3-пропандиолов (XI) *из стирола (I) через п-нитрофенилхлорметилкарбинол (XVIII)*

1. Хлоргидрин стирола (XVI). 2700 л воды и 640,2 кг I при 30° и перемешивании подкисляют 30% азотной кислотой до pH 3,0—4,0. Затем в течение 4—6 часов одновременно прибавляют 8660 л раствора гипохлорида кальция с содержанием активного хлора 50 г/л и 30% азотную кислоту. При этом pH массы должен быть 3,0—4,5, окислительно-восстановительный потенциал (ОВП) — 600—800 mv и температура 34—36°. В конце реакции ОВП быстро возрастает с 800 mv до 1100—1200 mv и не снижается при перемешивании в течение 15 минут. В случае понижения ОВП прибавляют раствор гипохлорида кальция и азотную кислоту до ОВП 1100—1200 mv. По окончании реакции смесь подкисляют азотной кислотой до pH 1,0—1,5, отстаивают, нижний слой — XVI — сливают, а водный — экстрагируют 600 л дихлорэтана, раствор XVI в дихлорэтане присоединяют к основной массе XVI и прибавляют 1,5 кг ортофосфорной кислоты для перевода железа в нерастворимую соль и 5,2 кг ацетата натрия для нейтрализации минеральной кислоты. Массу хорошо перемешивают и отгоняют дихлорэтан с остатками воды в вакууме (300—400 мм) при температуре не выше 92°. Остаток фильтруют и получают 1004 кг 80% (83,4% на I) XVI.

2. Нитроэфир *п*-нитрофенилхлорметилкарбинола (XVII). К 700 кг азотной кислоты ($d^{20}_4$1,5) при —3—5° и перемешивании в течение 4—5 часов приливают 212,5 кг 80% XVI. Для успешного проведения этой реакции следует строго соблюдать температурный режим, непрерывное перемешивание и проводить процесс при избытке азотной кислоты.

После прибавления XVI массу перемешивают 1 час при температуре —8—12° и используют на следующей стадии. Полученная нитромасса представляет собой раствор XVII в азотной кислоте. Помимо нитроэфиров, она содержит нитропродукты, образующиеся при нитровании примесей, присутствующих в техническом XVI.

Повышение температуры нитромассы недопустимо, так как она может разлагаться со взрывом.

3. **n-Нитрофенилхлорметилкарбинол (XVIII).** Нитромассу от предыдущей стадии выливают при перемешивании в 1100 л воды (10—15°), охлаждают до 20° и при содержании азотной кислоты 28—30% порциями прибавляют 65 кг мочевины. Последняя предупреждает окислительное действие азотной кислоты. Смесь кипятят (105—107°) в течение 5 часов, охлаждают до 20° и смешивают с 500 л воды. Азотную кислоту сливают, остаток размешивают 2 раза с 1000 л воды и промывные воды сливают. Получают XVIII в виде желтоватых гранул, которые используют на следующей стадии.

4. **Окись n-нитростирола (XIX).** К техническому XVIII при 30—33° и размешивании приливают 45 л 42% раствора едкого натра. Массу перемешивают до полного растворения XVIII и при той же температуре приливают еще 45 л 42% раствора едкого натра. При наличии в растворе 2—5% избыточной щелочности перемешивают 2 часа при 20°, XIX отфильтровывают и промывают теплой водой. Получают 86 кг пасты, содержащей 78.5 кг (43,7% на XVI) XIX.

5. **1-(n-Нитрофенил)-2-аминоэтанол (XX).** К 1215 кг метанола, помещенного в герметичный аппарат, прибавляют при размешивании пасту XIX (173 кг вещества) и 2145 кг 25% аммиачной воды. Реакционную массу перемешивают 20 минут при 20°, нагревают в течение 1½ часов до 53° и в течение 2 часов при 53—58°. Затем смесь упаривают до достижения температуры в массе 98°, охлаждают до 90°, добавляют ~800 л воды (общий объем 2100 л), нагревают до 50° и подкисляют 27,5% соляной кислотой до pH 3,0. Массу размешивают 30 минут, охлаждают до 30—35°, добавляют аммиачную воду до pH 7,5 и отстаивают 4 часа при 25°. Раствор гидрохлорида XX отсасывают и обрабатывают при 10—15° 94 л 20% раствора едкого натра до pH 9,0—10,0. Перемешивают 1 час при 10—15°, XX отфильтровывают, промывают водой. Получают 137,5 кг пасты, содержащей 109 кг (57,1% на XIX) XX. Смолы, оставшиеся после отсасывания гидрохлорида XX, удаляют, во избежание взрыва предварительно разогрев их с большим количеством воды.

6. **1-(n-Нитрофенил)-2-ацетиламиноэтанол (XXI).** Пасту XX (210 кг вещества) и 45 л воды перемешивают при 45°, охлаждают до 5° и в течение 1—2 часов прибавляют 135,6 кг 96% уксусного ангидрида, поддерживая температуру 15—18°. Размешивают в течение 1½ часов при 15—18° и в течение 1 часа при 5°. XXI отфильтровывают. Получают 330 кг пасты, содержащей 233 кг (90,2% на XX) XXI, т. пл. не ниже 148°.

7. **n-Нитро-α-ацетиламиноацетофенон (IX).** 100 л водного раствора бихромата натрия (520 г/л хромового ангидрида) при температуре не выше 20° и перемешивании прибавляют к раствору 519 кг 92,5% серной кислоты в 320 л воды. Затем в смесь в течение 2 часов при 5—7° вносят 200 кг пасты XXI (140 кг вещества), продолжают перемешивать еще 30 минут, охлаждают до 2—3° и прибавляют 2200 л воды. IX отфильтровывают, промывают водой. Получают 240 кг пасты, содержащей 122 кг (88% на XXI) IX, т. пл. 150—156°.

В. Получение левомицетина (XV) из *DL*-трео-1-(n-нитрофенол)-2-амино-1,3-пропандиола.

а) **Создание системы разделения XIII.** 110 кг 36% соляной кислоты смешивают с 1100 л дистиллированной воды и при 40—50° и размешивании прибавляют 280 кг XIII и 28 кг *L*(+)XIII с т. пл. не ниже 158°

и $[\alpha]^{20}_D$ не менее +28°. Реакционную массу нагревают в течение 30 минут до 62—66° и определяют содержание XIII и его гидрохлорида XII. Содержание XIII должно быть от 75 до 76 кг; XII должно быть такое количество, чтобы содержание хлористого водорода в нем составляло от 39,6 до 40 кг. При избытке XIII добавляют соляную кислоту, при недостатке — XIII. По достижении в системе требуемого содержания XII и XIII в нее добавляют суспензию из 16 кг угля и 40 л воды. После этого система разделения считается созданной.

Выделение *D*(—) XIII и *L*(+)XIII производят поочередно. Перед каждым выделением анализируют маточник системы разделения на содержание свободного XIII и гидрохлорида XII и добавляют новые порции по 48 кг XIII.

Первое выделение начинается с «декстрамина» — *L*(+)XIII. Последнее — тысячное выделение — заканчивается «левоамином» — *D*(—)XIII. Выделение оптически активных треоаминов более 1000 раз становится затруднительным, так как в системе накапливается хлористый натрий, количество которого к тысячному выделению доходит до 10 кг. Это может привести к выделению из системы гидрохлорида XII. Обычно после тысячного выделения из маточника отработанной системы выделяют XIII и создают новую систему.

б) **Выделение «декстрамина» — *L*(+)XIII.** После создания «системы» массу размешивают 10 минут при 62—66°, фильтруют, уголь промывают 20 л воды. Реакционную массу в кристаллизаторе нагревают до образования прозрачного раствора (62—66°) и затем охлаждают до 27°. Кристаллы *L*(+)XIII начинают выпадать при 35—45°. При 27° перемешивают в течение 30 минут и возможно быстрее отфильтровывают *L*(+)XIII. Кристаллизатор и пасту промывают 20 л воды (60°), которую присоединяют к маточному раствору. Получают 56 кг пасты *L*(+)XIII, содержащей 44,5 кг сухого вещества, т. пл. не ниже 158°, $[\alpha]^{20}_D$ от +28 до +30°.

Маточный раствор используют для выделения D(—)XIII.

в) **Выделение «левоамина» — *D*(—)XIII.** Маточный раствор (около 1300 л) после выделения *L*(+)XIII нагревают до 40° и определяют содержание XIII и XII (XIII — от 36 до 28 кг, XII — количество, содержащее хлористого водорода от 40 до 30 кг). Затем добавляют 48 кг XIII и за 10 минут нагревают до 62—66°. К полученному раствору добавляют суспензию 12 кг угля в 40 л маточного раствора от предыдущей операции, перемешивают 10 минут при 62—66° и фильтруют в кристаллизатор. Дальнейшее выделение *D*(—)XIII осуществляют так же, как и выделение *L*(+)XIII. Получают 44,5 кг *D*(—)XIII, т. пл. не ниже 160°, $[\alpha]^{20}_D$ от +28 до +30° (5% раствор в 1 н. соляной кислоте).

Маточный раствор после отделения *D*(—)XIII используют для выделения *L* (+) XIII.

г) **Переосаждение технического *D*(—)XIII.** В суспензию 12,1 кг 70% пасты *D*(—)XIII в 51 л дистиллированной воды, нагретую до 60—65°, вносят 12,1 кг 70% пасты *D*(—)XIII и в течение 40 минут прибавляют 13,4 л 10% соляной кислоты. Полученный раствор перемешивают 10 минут при 60—65° с 1 кг угля, фильтруют, охлаждают до 40° и обрабатывают в течение 20 минут 41 кг 25% аммиачной воды до pH 9,5—10,0. Смесь перемешивают 1 час при 26°, фильтруют, осадок промывают водой (2×3 л) и сушат в вакуум-сушилке. Получают 7,8 кг 99,7% *D*(—)XIII, т. пл. не ниже 160,5°.

д) ***D*-(—)-Трео-1-(*n*-нитрофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиол (XV).** Смесь 5,28 кг (35,6 мол) 96% метилового эфира дихлоруксусной кислоты (XIV), 30 л метанола, 30 л дихлорэтана и 6 кг

(28,2 мол) $D(-)$XIII нагревают до кипения. Реакционную массу охлаждают до 5—10°, фильтруют, осадок промывают метанолом и сушат. Получают 8,38 кг [92% на $D(-)$XIII] XV, т. пл. 149—153°.

НОВЭМБИТОЛ

Гидрохлорид *о*-ксилил-ди-(2-хлорэтил)-амина.

$o\text{-}CH_3C_6H_4CH_2N(CH_2CH_2Cl)_2\cdot HCl$

$C_{12}H_{17}Cl_2N\cdot HCl$ М. в. 282,64

Белый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в спирте, растворим в воде, хлороформе, ацетоне, практически не растворим в эфире, в водных растворах гидролизуется, слабо гигроскопичен, т. пл. 145—147°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3509-67.

Новэмбитол — оригинальный отечественный цитостатический препарат [1]. Применяется при лимфогранулематозе для внутривенного введения.

Выпускается в ампулах и флаконах, содержащих по 0,045 г стерильного порошка (список А).

Исходным веществом для получения новэмбитола (VI) является *о*-ксилол (I), который при бромировании бромсукцинимидом (II) в четыреххлористом углероде в присутствии перекиси бензоила образует *о*-ксилилбромид (III) [2]. При взаимодействии III с диэтаноламином (IV) получают *о*-ксилил-ди-(2-оксиэтил)-амин (V). Обработка последнего хлористым тионилом в хлороформе приводит к гидрохлориду *о*-ксилил-ди-(2-хлорэтил)-амина — новэмбитолу (VI) [3].

$$\underset{I}{o\text{-}CH_3C_6H_4CH_3} + \underset{II}{(CH_2CO)_2NBr} \rightarrow \underset{III}{o\text{-}CH_3C_6H_4CH_2Br} \xrightarrow{\underset{IV}{NH(CH_2CH_2OH)_2}}$$

$$\underset{V}{o\text{-}CH_3C_6H_4CH_2N(CH_2CH_2OH)_2} \xrightarrow{SOCl_2} \underset{VI}{o\text{-}CH_3C_6H_4CH_2N(CH_2CH_2Cl)_2\cdot HCl}$$

1. **о-Ксилилбромид (III).** Смесь 44,3 г (0,4 мол) I, 73,4 г (0,4 мол) II, 150 мл четыреххлористого углерода и 0,1 г перекиси бензоила нагревают до 85—90°, охлаждают во избежание бурного кипения, затем нагревают 40—50 минут, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают четыреххлористым углеродом, сушат и получают 39,6 г (0,4 мол) сукцинимида. Фильтрат упаривают и остаток перегоняют в вакууме. Получают 47 г (63,5%) III, т. кип. 90—94° (10 мм); фракция с т. кип. 123—129° (10 мм) — *о*-ксилилдибромид.

о-Ксилилбромид — сильный лакриматор, и при работе с ним необходимо соблюдать осторожность.

2. **о-Ксилил-ди-(2-оксиэтил)-амин (V).** Смесь 47 г (0,253 мол) III и 57 г (0,5 мол) IV перемешивают до получения прозрачной массы, нагревают 10—15 часов при 80—85°, охлаждают, прибавляют 100 мл воды и экстрагируют дихлорэтаном. Дихлорэтановый экстракт промывают водой, сушат сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Получают 45 г (85,2%) технического V, d_{20} 1,070—1,077, n^{20}_D 1,5400—1,5365, который используют в синтезе VI.

3. Гидрохлорид *о*-ксилил-ди-(2-хлорэтил)-амина (VI). К раствору 56,3 г (0,473 мол) хлористого тионила в 150 мл безводного хлороформа прибавляют при охлаждении и перемешивании раствор 45 г (0,2107 мол) технического V в 150 мол хлороформа. После выдержки реакционной смеси в течение 12—15 часов при 15—20° нагревают при 50—60°, затем при 90—95° до прекращения выделения хлористого водорода, отгоняют хлороформ и хлористый тионил в вакууме. К остатку дважды прибавляют хлороформ с последующей его отгонкой. Остаток промывают эфиром — декантацией по 100—125 мл. Кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из ацетона. Выход VI — 35,7 г (60%), т. пл. 145—147°.

При попадании на кожу и слизистые оболочки VI вызывает сильное раздражение.

ХЛОРБУТИН

γ-[*п*-Ди-(2-хлорэтил)-аминофенил]-масляная кислота.

$$п\text{-}(ClCH_2CH_2)_2NC_6H_4CH_2CH_2CH_2COOH$$

$C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ М. в. 304,22

Синоним: хлорамбуцил.

Белый или белый со слабым розоватым или кремоватым оттенком кристаллический порошок, со слабым запахом, легко растворим в спирте, хлороформе и эфире, практически не растворим в воде, т. пл. 64—67°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 184).

Хлорбутин — алкилирующее цитостатическое вещество, применяется при хроническом лимфолейкозе (преимущественно лейкемических формах) и лимфогранулематозе. Хорошо всасывается при приеме внутрь.

Выпускается в таблетках по 0,002 и 0,005 г (список А).

Исходным веществом для получения хлорбутина служит метиловый эфир γ-(*п*-аминофенил)-масляной кислоты (I) [1]. При взаимодействии I с окисью этилена (II) образуется метиловый эфир γ-[*п*-ди-(2-оксиэтил)-аминофенил]-масляной кислоты (III). При обработке III хлорокисью фосфора в бензоле получают метиловый эфир γ-[*п*-ди-(2-хлорэтил)-аминофенил]-масляной кислоты (IV), который кипячением в соляной кислоте переводят в γ-[*п*-ди-(2-хлорэтил)-аминофенил]-масляную кислоту — хлорбутин (V).

$$\underset{I}{п\text{-}NH_2C_6H_4CH_2CH_2CH_2COOCH_3} \xrightarrow[\text{}]{\text{окись этилена II}}$$

$$\rightarrow \underset{III}{п\text{-}(HOCH_2CH_2)_2NC_6H_4CH_2CH_2CH_2COOCH_3} \xrightarrow{POCl_3}$$

$$\rightarrow \underset{IV}{п\text{-}(ClCH_2CH_2)_2NC_6H_4CH_2CH_2CH_2COOCH_3} \rightarrow$$

$$\rightarrow \underset{V}{п\text{-}(ClCH_2CH_2)_2NC_6H_4CH_2CH_2CH_2COOH}$$

1. Метиловый эфир γ-[*п*-N-ди-(2-оксиэтил)-аминофенил]-масляной кислоты (III). К раствору 0,181 кг (0,94 мол) I в 1,5 л 25% уксусной кислоты при температуре 0—(+5)° прибавляют в течение 30 минут при перемешивании 0,4 кг (8,9 мол) 98,5% окиси этилена (II), охлажденной до 0°. Реакционную массу перемешивают 2 часа при 5—8° и 5—6

часов при 18—22° до отрицательной пробы на I при диазотировании. Избыток II удаляют в вакууме, к раствору прибавляют 10 г угля при 18—20° и после 15 минут перемешивания фильтруют. Уголь промывают 100 мл 25% уксусной кислоты и объединенные фильтраты нейтрализуют 2,2 л 14% раствора соды до pH 7,5. Маслообразное вещество экстрагируют хлористым метиленом (4×1 л), экстракт промывают водой до нейтральной реакции (2×2 л) и сушат сульфатом натрия. После отгонки хлористого метилена в вакууме остаток III растворяют в 0,91 л безводного бензола и используют для получения IV.

2. Метиловый эфир γ-[п-N-ди-(2-хлорэтил)-аминофенил] масляной кислоты (IV). К охлажденному до 10° 1,1 л бензольного раствора III, полученного на предыдущей стадии, прибавляют в течение 30 минут при перемешивании 0,452 кг (2,94 мол) хлорокиси фосфора (температура реакционной массы <20°.) Затем нагревают в течение 1 часа до 78—80° и выдерживают 1 час при этой температуре. После отгонки хлорокиси фосфора и бензола в вакууме получают ~0,37 кг маслообразного IV, который без очистки применяют на следующей стадии.

3. γ-[-*п*-Ди-(2-хлорэтил)-аминофенил]-масляная кислота (V). К полученному выше IV прибавляют в течение 30 минут при перемешивании 0,4 кг (3,95 мол) 36% соляной кислоты, кипятят 1 час, охлаждают до 45°, выливают в 6 л ледяной воды и экстрагируют хлористым метиленом (5×1 л). Экстракт V сушат сернокислым натрием, обрабатывают 30 г угля и фильтруют. Уголь промывают 100 мл хлористого метилена и объединенные фильтраты упаривают в вакууме. Получают 0,25 кг V, который перекристаллизовывают из смеси петролейного эфира с бензолом (6 : 1). Выход V 0,13 кг (46,5% на I), т. пл. 64—67°.

Работа с V должна проводиться с осторожностью, так как при попадании на кожу и слизистые оболочки он вызывает раздражение.

САРКОЛИЗИН *

Гидрохлорид *DL*-α-амино-β-[*п*-ди-(2-хлорэтил)-аминофенил]-пропионовой кислоты.

$$\textit{п}\text{-}(ClCH_2CH_2)_2NC_6H_4CH_2\underset{\displaystyle NH_2\cdot HCl}{\underset{|}{C}}HCOOH$$

$C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$ М. в. 341

Синонимы: рацемельфалан, саркохлорин.

Белый или слегка желтоватый порошок, растворим в воде при нагревании (1 : 1,5), растворим в метаноле, в кислотах, щелочах, трудно растворим в этаноле, не растворим в эфире и хлороформе.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируют Госфармакопеей X (стр. 607).

Сарколизин — алкилирующий цитостатический препарат; применяется при семиноме яичка, ретикулосаркоме и саркоме Юнга.

Выпускается в таблетках по 0,01 г и флаконах по 0,02—0,04 г (список А).

Сарколизин был впервые синтезирован одновременно и независимо в СССР [1, 2] и в Англии [3].

---

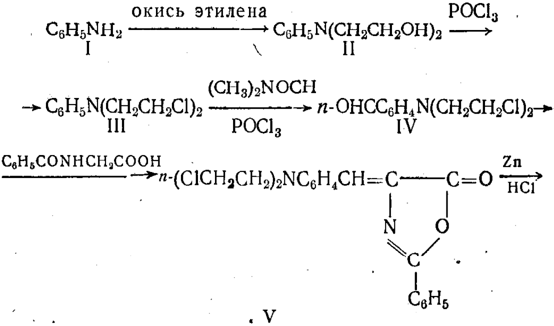
* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Т. С. Сафоновой.

По методу, разработанному в СССР, исходными веществами в синтезе сарколизина являются ацетиламиномалоновый эфир и *п*-нитробензилбромид, взаимодействие которых в присутствии металлического натрия приводит к *п*-нитробензилацетиламиномалоновому эфиру. Последний восстанавливают до *п*-аминобензилацетиламиномалонового эфира и далее обрабатывают окисью этилена. Получаемый *п*-ди-(2-оксиэтил)-аминобензилацетиламиномалоновый эфир реакцией с хлористым тионилом превращают в *п*-ди-(2-хлорэтил)-аминобензилацетиламиномалоновый эфир, который кипячением с соляной кислотой переводят в сарколизин (VII) [4].

В работе английских авторов при синтезе VII исходят из β-фенил-α-аланина. Последний нитруют, *п*-нитрофенилаланин нагревают с фталевым ангидридом и получают *п*-нитро-N-фталил-фенилаланин, который превращают при действии этанольного раствора хлористого водорода в этиловый эфир *п*-нитро-N-фталил-фенилаланина. Последний восстанавливают с палладием до этилового эфира *п*-амино-N-фталил-фенилаланина, который при последовательной обработке окисью этилена, хлорокисью фосфора и соляной кислотой образует VII.

Известен также синтез VII из 2-фенил-4-*п*-нитробензальоксазолона-5, получаемого взаимодействием п-нитробензальдегида с гиппуровой кислотой [5, 6]. При алкоголизе азлактона образуется этиловый эфир α-бензоиламино-*п*-нитрокоричной кислоты, который восстанавливают с палладиевым катализатором до этилового эфира β-(*п*-аминофенил)-α-бензоиламинопропионовой кислоты. Осуществляя последовательно оксиэтилирование, замену оксигруппы на хлор и кислотный гидролиз этилового эфира β-[*п*-(2-хлорэтил)-аминофенил]-α-бензоиламинопропионовой кислоты, получают VII.

Более удобно получать сарколизин, используя в азлактонном синтезе альдегид с готовой ди-(2-хлорэтил)-аминогруппой [7, 8]. Взаимодействием анилина (I) с окисью этилена или этиленхлоргидрином получают ди-(2-оксиэтил)-анилин (II) [9], который обработкой хлорокисью фосфора превращают в ди-(2-хлорэтил)-анилин (III). Последний при взаимодействии с диметилформамидом или метил(этил)форманилидом в присутствии хлорокиси фосфора образует *п*-ди-(2-хлорэтил)-аминобензальдегид (IV) [10]. Конденсацией IV с гиппуровой кислотой получают азлактон (V), который восстанавливают в бензоилсарколизин (VI). Кислотным гидролизом VI получают сарколизин (VII).



V

$$\xrightarrow{} n\text{-}(ClCH_2CH_2)_2NC_6H_4CH_2\underset{\displaystyle NHCOC_6H_5}{CH}COOH \xrightarrow{HCl}$$

VI

$$\xrightarrow{} n\text{-}(ClCH_2CH_2)_2NC_6H_4CH_2\underset{\displaystyle NH_2 \cdot HCl}{CH}COOH$$

VII

1. **Ди-(2-оксиэтил)-анилин (II).** К смеси 250 г (2,7 мол) I и 150 мл 4 н. раствора уксусной кислоты, охлажденной до 0—4°, приливают 250 мл окиси этилена. После выдержки в течение 12 часов к реакционной смеси прибавляют 250 мл окиси этилена, перемешивают 24 часа, нейтрализуют раствором соды и экстрагируют хлороформом (3×250 мл). Экстракт сушат поташом, растворитель отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 435 г (40%) II, т. кип. 175—180° (3 мм). При охлаждении вещество закристаллизовывается, т. пл. 56°.

2. **Ди-(2-хлорэтил)-анилин (III).** К 96 г (0,6 мол) хлорокиси фосфора прибавляют небольшими порциями при 5° 40 г (0,22 мол) II. Смесь нагревают 1 час при 100°, охлаждают и выливают в 150 мл бензола, а бензольный раствор — на 200 г льда. Бензольный раствор отделяют, водный — экстрагируют бензолом (3×100 мл). Бензольные экстракты объединяют, сушат сульфатом натрия и используют в следующей стадии.

3. ***п*-Ди-(2-хлорэтил)-аминобензальдегид (IV).** К раствору 35 г (0,23 мол) хлорокиси фосфора в 170 мл диметилформамида, охлажденному до 0°, прибавляют раствор 49 г (0,22 мол) III в 170 мл диметилформамида. После выдержки реакционной массы 15 минут при 15° нагревают 2 часа при 40°, выливают в смесь льда с водой и быстро отфильтровывают не вошедший в реакцию III. Фильтрат оставляют полчаса при температуре 0—(+5°), осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Выход IV — 39 г (71%), т. пл. 85—88°.

4. **Азлактон *п*-ди-(2-хлорэтил)-аминобензальдегида (V).** Смесь 30 г (0,12 мол) IV, 24 г (0,13 мол) гиппуровой кислоты, 10,8 г прокаленного ацетата натрия и 36 мл уксусного ангидрида нагревают 3 часа на кипящей водяной бане, охлаждают, оставляют на 12 часов для кристаллизации V, прибавляют 15 мл спирта, осадок отфильтровывают, промывают спиртом и сушат. Получают 39,4 г (83%) V, т. пл. 136—138° (из спирта или бензола).

5. **Гидрохлорид α-амино-β-[*п*-ди-(2-хлорэтил)-аминофенил]-пропионовой кислоты (VII).** К раствору 40 г (0,13 мол) технического V в 200 мл уксусной и 300 мл соляной кислот прибавляют небольшими порциями при 25—30° и энергичном перемешивании 80 г цинковой пыли. Реакционную смесь перемешивают 40 минут, фильтруют, фильтрат разбавляют равным объемом воды и добавляют 30% водный раствор ацетата натрия до pH 4,0. Выделившийся маслообразный продукт кипятят 3 часа с 200 мл 20% соляной кислоты, охлаждают, бензойную кислоту отфильтровывают, фильтрат разбавляют равным объемом воды, обрабатывают при нагревании углем и фильтруют. Фильтрат охлаждают, прибавляют 30% водный раствор ацетата натрия, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 15,75 г основания VII, т. пл. 169—170°, которое растворяют при нагревании в 100 мл спирта, насыщенного хлористым водородом, и оставляют при 0° на 12 часов. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта (80 мл) с добавлением угля (7 г). Получают 9,1 г (26,3%) VII.

При работе с VII необходимо соблюдать осторожность, так как попадание этого вещества на кожу и слизистые оболочки вызывает раздражение.

ФЕПРАНОН

Гидрохлорид *DL*-1-фенил-2-диэтиламинопропанона-1.

$$C_6H_5COCH(CH_3)N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$$

$C_{13}H_{19}NO \cdot HCl$ М. в. 241,77

Синонимы: амфепрамон, гепанил.

Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, с характерным запахом, горького вкуса, легко растворим в воде, растворим в спирте, не растворим в эфире и бензоле, т. пл. 170—174° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3226-64.

Фепранон относится к апорексигенным веществам, т. е. подавляет аппетит; применяется для лечения ожирения.

Выпускается в таблетках по 0,025 г (список А).

Фепранон синтезируют из пропиофенона (I), который бромированием переводят в 2-бромпропиофенон (II) и далее взаимодействием с диэтиламином в 1-фенил-2-диэтиламинопропанон-1 (III). Последний со спиртовым раствором хлористого водорода дает IV [1].

$$\underset{I}{C_6H_5COCH_2CH_3} \xrightarrow{Br_2} \underset{II}{C_6H_5COCHBrCH_3} \xrightarrow{HN(C_2H_5)_2}$$

$$\rightarrow \underset{III}{C_6H_5COCH(CH_3)N(C_2H_5)_2} \xrightarrow{HCl} \underset{IV}{C_6H_5COCH(CH_3)N(C_2H_5)_2 \cdot HCl}$$

1. 2-Бромпропиофенон (II). К раствору 37 г (0,27 мол) I в 150 мл дихлорэтана при 30—35° приливают 44,9 г (0,36 мол) брома. Реакционную массу перемешивают $1^1/_2$—2 часа при 30—35°, продувают воздухом для удаления бромистоводородной кислоты и отгоняют дихлорэтан. Остаток перегоняют в вакууме. Получают 48 г (81,6%) II, т. кип. 126—128° (17—18 мм).

2. 1-Фенил-2-диэтиламинопропанон-1 (III). Смесь 34,3 г (0,15 мол) II, 100 мл безводного бензола и 23 г (0,3 мол) диэтиламина нагревают до 78—80° и продолжают нагревать 2 часа. Реакционную массу обрабатывают 100 мл 25% раствора едкого натра, охлаждают до 15—20°, водно-щелочной слой сливают, а бензольный раствор отделяют. Бензол и избыток диэтиламина отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 27 г (81,8%) III, т. кип. 130—135° (5—7 мм).

3. Гидрохлорид 1-фенил-2-диэтиламинопропанона-1 (IV). К раствору 60 г III в 150 мл безводного этилацетата при 0° приливают 35% спиртовой раствор хлористого водорода до кислой реакции на конго. Реакционную массу перемешивают $1^1/_2$—2 часа при температуре 0+5°. Выделившийся IV отфильтровывают, промывают этилацетатом и эфиром. Получают 57,2 г (80,9%) IV, т. пл. 170—173°.

ОКСАФЕНАМИД

п-Оксифенилсалициламид.

$$o\text{-}HOC_6H_4CONHC_6H_4OH\text{-}n$$

$C_{13}H_{11}NO_3$ М. в. 229,24

Синоним: дриол.

Белый или белый с лиловато-серым оттенком порошок, без запаха, не растворим в воде, растворим в спирте и в растворах щелочей, трудно растворим в эфире, т. пл. 175—178°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 502).

Оксафенамид усиливает образование и выделение желчи: применяется при холециститах, холангитах, желчнокаменной болезни.

Выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г.

Оксафенамид (II) получают из *п*-аминофенола (I) и салола.

$$\underset{\mathrm{I}}{n\text{-}H_2NC_6H_4OH} \xrightarrow{o\text{-}HOC_6H_4COOC_6H_5} \underset{\mathrm{II}}{o\text{-}HOC_6H_4CONHC_6H_4OH\text{-}n}$$

Смесь 15 кг (70 мол) салола и 8 кг (73,3 мол) I нагревают при перемешивании до 190°. При этой температуре начинают отгонку образующегося фенола в вакууме (300—400 мм), собирая его в приемник с 20% раствором щелочи.

По окончании отгонки массу охлаждают до 120—130°, прибавляют 40—45 л 40% изопропилового спирта и подкисляют 10% раствором соляной кислоты до pH 3,0 (2—3 л). Затем добавляют 0,75 кг угля, нагревают до 70—75°, перемешивают 10—15 минут и фильтруют. К охлажденному до 40—45° раствору прибавляют для осветления 50 г гидросульфита, охлаждают до 10° и оставляют на 1 час при этой температуре. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают изопропиловым спиртом (30—40 л). Сухой продукт кристаллизуют дважды из 40% изопропилового спирта с добавлением 0,7 кг угля и 20 г гидросульфита.

Получают 11,8 кг (69,66%) II, т. пл. 175—178°.

ЭПИЛИН*

Цитрат *п*-(диэтиламиноэтокси)-фенилфенетилкетона.

$$n\text{-}(C_2H_5)_2NCH_2CH_2OC_6H_4COCH_2CH_2C_6H_5 \cdot C_6H_8O_7$$

$C_{21}H_{27}NO_2 \cdot C_6H_8O_7$ — М. в. 517,58

Мелкокристаллический порошок, мало растворим в воде и спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе, т. пл. 115—119° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 307-62 (1963, сб. 1, стр. 91).

Эпилин — оригинальный отечественный препарат, оказывающий эпилирующее действие. Применяется для удаления волос при лечении грибковых заболеваний волосистой части головы.

Выпускается в виде пластыря следующего состава: эпилина — 4 г, воды дистиллированной — 15 мл, ланолина безводного — 22 г, воска пчелиного — 5 г, свинцового пластыря — 54 г (список Б) [1].

Эпилин (IX) получают из *п*-нитроацетофенона (I), который восстанавливают до *п*-аминоацетофенона (II) чугунными стружками в водной среде [2, 3]. II путем диазотирования и последующего разложения соли диазония переводят в *п*-оксиацетофенон (III), который взаимодействием с бензальдегидом (IV) превращают в *п*-оксифенил-

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук В. А. Засосова.

стирилкетон (4-оксихалкон) (V) [4, 5]. V подвергают избирательному гидрированию над никелем Ренея с образованием *п*-оксифенилфенетилкетона (VI) [6]. Реакция протекает почти количественно, в то время как другие методы восстановления халконов не дают хороших результатов. Взаимодействием VI с диэтиламиноэтилхлоридом (VII) в присутствии едкого натра получают *п*-(β-диэтиламиноэтокси)-фенилфенетилкетон (VIII), который с помощью лимонной кислоты превращают в его цитрат — эпилин (IX) [7].

$$\underset{\text{I}}{n\text{-}O_2NC_6H_4COCH_3} \xrightarrow{Fe,\ H_2O} \underset{\text{II}}{n\text{-}H_2NC_6H_4COCH_3} \xrightarrow[2)\ H_2O,\Delta]{1)\ NaNO_2/H_2SO_4}$$

$$\rightarrow \underset{\text{III}}{n\text{-}HOC_6H_4COCH_3} \xrightarrow[\text{IV}]{C_6H_5CHO,\,NaOH} \underset{\text{V}}{n\text{-}HOC_6H_4COCH=CHC_6H_5} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{H_2/Ni} \underset{\text{VI}}{n\text{-}HOC_6H_4COCH_2CH_2C_6H_5} \xrightarrow{\underset{\text{VII}}{(C_2H_5)_2NCH_2CH_2Cl}}$$

$$\rightarrow \underset{\text{VIII}}{n\text{-}(C_2H_5)_2NCH_2CH_2OC_6H_4COCH_2CH_2C_6H_5} \xrightarrow{C_6H_8O_7}$$

$$\rightarrow \underset{\text{IX}}{n\text{-}(C_2H_5)_2NCH_2CH_2OC_6H_4COCH_2CH_2C_6H_5 \cdot C_6H_8O_7}$$

1. *п*-Аминоацетофенон (II), сульфат. Смесь 800 мл воды, 10,5 г 35,6% соляной кислоты и 105 г чугунных стружек кипятят 10 минут при перемешивании, охлаждают до 90° и вносят в течение 2—2½ часов порциями по 2—3 г I, всего 83 г (0,5 мол). Затем реакционную массу при перемешивании кипятят еще 4—5 часов, охлаждают до 45—50° и прибавляют ~26 мл 25% раствора едкого натра до pH 10,0. II вместе с железным шламом при 60—65° отфильтровывают, осадок нагревают 30 минут при перемешивании с 300 мл изопропилового спирта до 70°, прибавляют 3 г угля, фильтруют, шлам промывают изопропиловым спиртом (2×50 мл). Раствор II охлаждают до 15—20° и к нему при перемешивании в течение 10—15 минут приливают 30—31 г 92% серной кислоты до кислой реакции на конго. Массу охлаждают до 0°, кристаллы сульфата II отфильтровывают и промывают 50 мл изопропилового спирта. Получают 90—91,5 г (81,5—83% на I) сульфата II.

2. *п*-Оксиацетофенон (III). 90 г (0,4 мол) сульфата II растворяют при перемешивании и нагревании до 95—100° в 2 л воды, раствор при энергичном перемешивании быстро охлаждают до 5—8°, прибавляют тонкой струей 121 г (1,13 мол) 92% серной кислоты и температуру доводят опять до 5—8°. Прибавляют 75 г льда и постепенно, поддерживая температуру не выше 5°, приливают за 30 минут раствор 34,2 г (0,4 мол) нитрита натрия в 90 мл воды.

По окончании реакции диазотирования (контроль на йодкрахмальную пробу) температуру раствора при перемешивании медленно поднимают: за первые 1½ часа доводят ее до 20°, а затем равномерно за 5 часов — до 70° и при этой температуре выдерживают до полного разложения сернокислого *п*-ацетилфенилдиазония.

По окончании разложения (проба на азосочетание с диметиланилином) реакционную массу охлаждают до 0°, осадок III отфильтровывают, промывают 75 мл воды и перекристаллизовывают из 900 мл воды

с 2 г угля. Общий выход III (с учетом продукта, выделенного с угля) — 49 г (73,5%).

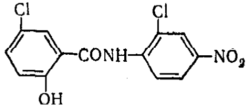
3. *п*-**Оксифенилстирилкетон (V).** 30 г (0,71 мол) 95% едкого натра растворяют в 207 мл воды, к раствору прибавляют 48 г (0,352 мол) III, 70 мл спирта и 38,4 г (0,36 мол) IV. Смесь нагревают 2 часа при 70°, оставляют при 15—20° на 6 часов, затем разбавляют 200 мл воды, перемешивают с 2 г угля и фильтруют. К фильтрату прибавляют 167—172 мл 15% соляной кислоты до кислой реакции на конго. Выделившийся светло-желтый осадок V промывают 100 мл воды. Получают 105—110 г пасты V с влажностью 35—45%, которую перекристаллизовывают из 200 мл изопропанола с добавкой угля. Выход V 59 г (75,6% на III).

4. *п*-**Оксифенилфенетилкетон (VI).** 63 г (0,28 мол) V в растворе 11,8 г (0,28 мол) 95% едкого натра в 286 мл воды гидрируют с 6,5 г никеля Ренея до поглощения 6,5 л водорода. Катализатор отфильтровывают, раствор подкисляют 100 мл 10% соляной кислоты, выделяется осадок VI. Его отделяют и промывают 100 мл дистиллированной воды. Получают 62—63,5 г VI (98—99% на V).

5. **Цитрат** *п*-**(β-диэтиламиноэтокси)-фенилфенетилкетона (IX).** 12,7 г (0,3 мол) 95% едкого натра растворяют в 260 мл спирта, прибавляют 62 г (0,274 мол) VI и постепенно тонкой струей приливают 40,7 г (0,3 мол) VII. Смесь кипятят 2 часа, после чего делают пробу на отсутствие веществ неосновного характера, не растворяющихся в избытке соляной кислоты. Выделившийся хлористый натрий (16 г) отфильтровывают и промывают 30 мл спирта. К фильтрату при хорошем перемешивании и температуре 40—45° приливают раствор 56,3 г (0,293 мол) лимонной кислоты в 280 мл спирта. Если в течение 5—7 минут не будет наблюдаться выпадения осадка, то прибавляют «затравку» IX, раствор перемешивают и охлаждают до 10—15°. Выпавший осадок отсасывают и промывают 30 мл спирта. Получают 105—109 г (74—76% на VI) IX.

ФЕНАСАЛ

N-(2[1]-Хлор-4[1]-нитрофенил)-амид 5-хлорсалициловой кислоты.



$C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$ М. в. 327,12

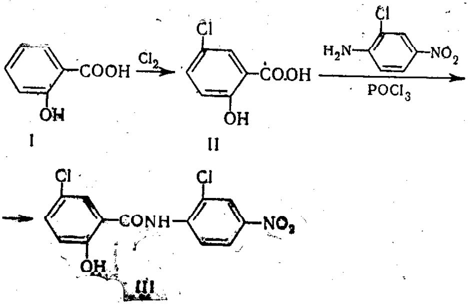
Синоним: бестоцид.

Порошок от светло-серого до светло-желтого цвета, без запаха и вкуса, плохо растворим в горячей воде, умеренно — в спирте, трудно растворим в ацетоне и бензоле, т. пл. 226—230°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3456-66.

Фенасал — противоглистное средство, применяется при тениаринхозе и дифиллоботриозе [1—3].

Наиболее удобным методом синтеза фенасала (III) является взаимодействие 5-хлорсалициловой кислоты (II) с 2-хлор-4-нитроанилином в присутствии хлорокиси фосфора [4—7]. II получают хлорированием салициловой кислоты (I) в среде хлорбензола [8—10].



1. 5-Хлорсалициловая кислота (II). 100 г (0,72 мол) I растворяют при нагревании в 850 мл хлорбензола и пропускают при 115—117° с перемешиванием в течение $2^1/_2$—$3^1/_2$ часов хлор до привеса 24—27 г (0,67—0,76 мол). Реакционную смесь охлаждают до 15—17°. Выделившийся II отфильтровывают и промывают 200 мл хлорбензола. Получают 109 г (87%) II, т. пл. 167—172°.

2. N-(2′-Хлор-4′-нитрофенил)-амид-5-хлорсалициловой кислоты (III). 75,9 г (0,44 мол) 92,3% 2-хлор-4-нитроанилина растворяют при 100° в 300 мл хлорбензола, раствор перемешивают 15 минут с углем (3,5 г) и фильтруют. К реакционной массе прибавляют 69 г (0,40 мол) II и за 20 минут при 60—80° приливают 40,2 г (0,26 мол) хлорокиси фосфора. После этого температуру повышают до 102—104° и оставляют при этой температуре на 1 час. Затем охлаждают до 15—17°, добавляют 250 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают нагреванием с 500 мл воды до кипения, снова отсасывают, промывают 50 мл 5% раствора бикарбоната натрия, затем водой до pH 7,0 и горячим хлорбензолом до полного отделения 2-хлор-4-нитроанилина (контроль качественной реакцией на ароматическую аминогруппу: диазотирование и сочетание с β-нафтолом). Получают 92 г (70%) III, т. пл. 226—229°.

ХЛОРАКОН

Бензиламид β-хлорпропионовой кислоты.

$C_6H_5CH_2NHCOCH_2CH_2Cl$

$C_{10}H_{12}ClNO$ М. в. 197,67

Синонимы: бекламид, хибикон.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок или блестящие листочки, горького вкуса, слабого запаха, растворим в спирте, хлороформе, трудно растворим в этилацетате, эфире, почти не растворим в воде, т. пл. 90—94° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 288-62 (1963, сб. 1, стр. 57).

Хлоракон оказывает противосудорожное действие. Применяется для лечения эпилепсии, главным образом при больших судорожных припадках и при психомоторном возбуждении.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,25 и 0,5 г (список Б).

Хлоракон (III) получают путем ацилирования бензиламина (I) β-хлорпропионилхлоридом (II) [1, 2].

$$\underset{I}{C_6H_5CH_2NH_2} + \underset{II}{ClOCCH_2CH_2Cl} \longrightarrow \underset{III}{C_6H_5CH_2NHCOCH_2CH_2Cl}$$

1. **Бензиламид β-хлорпропионовой кислоты (III).** К смеси 4,2 кг (39,2 мол) бензиламина (I), 40 л воды и 20 л бензола прибавляют 2,11 кг (50 мол) 95% едкого натра, реакционную массу охлаждают до 7—8° и приливают в течение 5 часов 6 кг (45,7 мол) 97% II, не допуская повышения температуры более чем до 7—8°. Отбирают пробу на конец реакции. Пробу отфильтровывают от осадка, в бензольный слой добавляют II, если при этом осадок не выпадает,— реакция закончена. В противном случае продолжают прибавлять II. После добавления II pH среды должен быть в бензольном слое 7,0, в водном слое — 6,0. Если pH отклоняется в ту или другую сторону, его доводят до нужного значения слабыми растворами соляной кислоты или щелочи. После этого реакционную массу выдерживают 2 часа при 10—12°. Осадок III отфильтровывают, промывают водой (3×6 л) и перекристаллизовывают из 10 л изопропилового спирта с добавкой 0,3 кг угля. Получают 5,546 кг (71,6%) III.

ФЕНАКОН

N-Фенилэтил-β-хлорпропионамид.

$$C_6H_5CH_2CH_2NHCOCH_2CH_2Cl$$

$C_{11}H_{14}ClNO$ М. в. 211,7

Белые блестящие иголочки горького вкуса, слабого специфического запаха, хорошо растворимые в спирте, бензоле, хлороформе, этилацетате, эфире, практически не растворимые в воде, т. пл. 60—64°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3333-65.

Фенакон — оригинальный отечественный препарат, оказывает выраженное противосудорожное действие. Применяется для лечения эпилепсии.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,5 г (список Б).

Синтез фенакона (III) заключается в ацилировании β-фенилэтиламина (I) хлорангидридом β-хлорпропионовой кислоты (II) [1, 2].

$$\underset{I}{C_6H_5CH_2CH_2NH_2} + \underset{II}{ClCOCH_2CH_2Cl} \longrightarrow \underset{III}{C_6H_5CH_2CH_2NHCOCH_2CH_2Cl}$$

N-Фенилэтил-β-хлорпропионамид (III). В охлажденный до 5° раствор 0,9 кг (7,44 мол) I в 2 кг хлористого метилена прибавляют раствор 0,3 кг (7,5 мол) едкого натра в 2,5 л воды. При перемешивании и температуре не выше 10° добавляют 0,956 кг (7,52 мол) II. К концу прибавления pH среды должен быть 7,5—8,0. После дополнительного перемешивания в течение 40—60 минут от реакционной массы отделяют нижний слой, промывают его водой до нейтральной реакции и отгоняют хлористый метилен. Остаток перекристаллизовывают из 2 л 70% спирта.

Получают 1,22 кг (77,6%) III, т. пл. 60—62°. От спиртового маточного раствора отгоняют спирт, остаток перекристаллизовывают с 18 г угля из 70% спирта. Получают дополнительно 0,18 кг III. Таким образом, общий выход III составляет 1,4 кг (89%).

НОВОКАИН *

Гидрохлорид β-диэтиламиноэтилового эфира *п*-аминобензойной кислоты.

$$п\text{-}H_2NC_6H_4COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$$

$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ — М. в. 272,78

Синоним: прокаингидрохлорид.

Бесцветные кристаллы, без запаха, горького вкуса, на языке вызывают чувство онемения, очень легко растворимы в воде, легко растворимы в спирте, т. пл. 154—156°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 478).

Новокаин оказывает местноанестезирующее действие; применяется для инфильтрационной и спинномозговой анестезии.

Выпускается в порошке и ампулах по 1 мл 1% раствора, 2 мл 0,5%, 1% и 2% раствора, 5 мл 0,5% и 2% раствора, 10 мл 0,5% и 1% раствора (список Б).

Для получения новокаина существуют различные методы [1, 3]. По одному из них хлорангидрид *п*-нитробензойной кислоты с β-диэтиламиноэтанолом образуют β-диэтиламиноэтиловый эфир *п*-нитробензойной кислоты, который восстанавливают сернистым аммонием или железом в кислой среде до основания новокаина, из последнего получают солянокислую соль — новокаин.

Другой путь состоит в прямой этерификации *п*-аминобензойной кислоты β-диэтиламиноэтанолом в присутствии серной кислоты. Такого же результата можно достигнуть нагреванием при 120—130° натриевой соли *п*-аминобензойной кислоты с β-диэтиламиноэтилхлоридом.

Наиболее удобным способом является переэтерификация этилового эфира *п*-аминобензойной кислоты (анестезина) с β-диэтиламиноэтанолом в присутствии алкоголята натрия [3].

$$\underset{I}{п\text{-}H_2NC_6H_4COOC_2H_5} \xrightarrow[II]{(C_2H_5)_2NCH_2CH_2OH} \underset{III}{п\text{-}H_2NC_6H_4COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{HCl} \underset{IV}{п\text{-}NH_2C_6H_4COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl}$$

1. β-Диэтиламиноэтиловый эфир *п*-аминобензойной кислоты (III). 6 кг (48,7 мол) 95% II и 4 кг (24,1 мол) I нагревают в вакууме (40 мм) до 70—80°. При этой температуре отгоняют примерно 700—800 г II и прибавляют к реакционной массе алкоголят натрия, приготовленный из 4,8 г натрия и 200 г II. Наблюдается энергичное течение реакции с выделением этилового спирта, который быстро отгоняют. Температура реакционной массы поднимается до 90—110° и остаточное давление — до 100 мм. Через 20—30 минут скорость реакции падает, остаточное давление снижается до 60—70 мм. Отгоняют избыточный II при 115—120°

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Н. А. Серовой.

(40—50 мм). К остатку прибавляют 20 л воды и 3,7 кг концентрированной соляной кислоты (рН 3,0—3,5), затем нейтрализуют 20% раствором едкого натра (~5 кг) до рН 5,5—6,0, прибавляют 7,5 г гидросульфита натрия и 75 г угля, перемешивают 30 минут и фильтруют. К охлажденному раствору при перемешивании приливают 6,8—7 кг 20% раствора едкого натра до рН 9,5—10,0. Выделившееся основание фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из 2,5—3 кг изопропилового спирта. Получают 4,5 кг 74,5% III, или 3,35 кг 100% вещества. Выход 58,9%, считая на I.

2. Гидрохлорид β-диэтиламиноэтилового эфира *п*-аминобензойной кислоты (IV). 9 кг 74,5% III растворяют в 17% соляной кислоте (~7 кг). Полученный раствор должен иметь рН 5,5—6,0. Его обрабатывают при 60—65° 15 г гидросульфита и 50 г угля, перемешивают 20 минут и фильтруют. К фильтрату при 40—45° и перемешивании прибавляют 10,8 л насыщенного раствора хлористого натрия и охлаждают до 10—12°. Выпавший IV отфильтровывают, растворяют в 3 л воды, водный раствор перемешивают при 60° с 13 г гидросульфита и 130 г угля и фильтруют. К раствору IV в воде прибавляют 0,5 кг изопропилового спирта и охлаждают при 0—2° в течение 7—8 часов. Выпавший IV фильтруют, промывают последовательно с перемешиванием 1 кг и 0,5 кг изопропилового спирта и сушат. Выход IV — 5,5 кг (42,1% на I), т. пл. 154—156°.

ДИКАИН

Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира *п*-бутиламинобензойной кислоты.

$$n\text{-}C_4H_9NHC_6H_4COOCH_2CH_2N(CH_3)_2 \cdot HCl$$

$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ М. в. 300,83

Синонимы: тетракаингидрохлорид, пантокаин.

Белый кристаллический порошок, без запаха, растворим в воде (1 : 10) и спирте, трудно растворим в хлороформе, не растворим в эфире, т. пл. 147—150°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 244).

Дикаин — сильное местноанестезирующее средство, более активное и токсичное, чем новокаин; применяется в глазной и оториноларингологической практике, для анестезии при бронхо-, эзофагоскопии и бронхографии, для перидуральной анестезии.

Выпускается в виде порошка (список А).

Дикаин может быть получен этерификацией *п*-бутиламинобензойной кислоты β-диметиламиноэтанолом [1] или N-бутилированием β-диметиламиноэтилового эфира *п*-аминобензойной кислоты [2—4].

Для получения препарата в крупных масштабах второй метод оказался предпочтительным. По этому методу анестезин (I) путем переэтерификации превращают в β-диметиламиноэтиловый эфир *п*-аминобензойной кислоты (III), который при восстановительном аминировании с масляным альдегидом (IV) в присутствии цинковой пыли и уксусной кислоты образует β-диметиламиноэтиловый эфир *п*-бутиламинобензойной кислоты (V). Последний переводят в гидрохлорид — дикаин (VI).

$$\underset{\text{I}}{n\text{-}NH_2C_6H_4COOC_2H_5} \xrightarrow[\text{II}]{HOCH_2CH_2N(CH_3)_2} \underset{\text{III}}{n\text{-}NH_2C_6H_4COOCH_2CH_2N(CH_3)_2} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{IV}]{CH_3CH_2CH_2CHO} n\text{-}C_3H_7CH = \underset{\text{V}}{NC_6H_4COOCH_2CH_2N(CH_3)_2} \xrightarrow{Zn,\ CH_3COOH}$$

$$\rightarrow n\text{-}\underset{\text{VI}}{C_4H_9NHC_6H_4COOCH_2CH_2N(CH_3)_2} \xrightarrow{HCl}$$

$$\rightarrow n\text{-}\underset{\text{VII}}{C_4H_9NHC_6H_4COOCH_2CH_2N(CH_3)_2 \cdot HCl}$$

1. β-Диметиламиноэтиловый эфир *п*-аминобензойной кислоты (III). Из смеси 12 кг (72,4 мол) I и 28,8 кг (290,8 мол) II при перемешивании в вакууме (40—60 мм) отгоняют при 65—90° 3,2—3,6 кг II. Затем в смесь засасывают с помощью вакуума свежеприготовленный раствор диметиламиноэтанолята натрия (48 г натрия в 0,8 кг II). При этом начинается быстрая отгонка образующегося в процессе реакции этилового спирта, давление постепенно увеличивается до 720 мм, температура достигает 110°. В этих условиях полностью отгоняют избыток II. Горячую реакционную массу растворяют в смеси 9,6 кг 31% соляной кислоты и 48 л воды. К кислому (по конго) раствору добавляют при размешивании 2—3 кг 20% раствора едкого натра до pH 5,5—6,0, 20 г гидросульфита и 30 г угля. Через 6 часов смесь фильтруют, полученный раствор при 8—10° и перемешивании обрабатывают 16—17 кг 20% раствора едкого натра до pH 9,0—10,0. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 6,6 кг 80% изопропилового спирта с углем. Получают 6,8—7,6 кг III. Спиртовые растворы от кристаллизации III упаривают, полученное вещество очищают сначала переосаждением из водного кислого раствора едким натром, а затем кристаллизацией из изопропилового спирта. Получают дополнительно 0,6 кг III. Общий выход составляет 7,8 кг 95% III, или 7,5 кг 100% III (49,24% на I и 30,84% на II).

2. Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира *п*-бутиламинобензойной кислоты (VII). В нагретую до кипения смесь 18 кг безводного толуола, 6 кг (27,2 мол) 95% III и 6 кг цинковой пыли в течение 4 часов при перемешивании приливают смесь 6,8 кг 98% уксусной кислоты и 2,8 кг (37,2 мол) 96% масляного альдегида (IV), т. кип. 75—76°. При этом температура кипения снижается до 90—92°. После прибавления бутилирующей смеси приливают еще 1,8 кг 98% уксусной кислоты и продолжают нагревание 2 часа при 86—92°. Затем прибавляют 6 л толуола, перемешивают 15 минут, толуольный раствор VI отделяют, а шлам экстрагируют при 70° и перемешивании безводным толуолом (5×3 л). Объединенные толуольные экстракты обрабатывают при перемешивании 30% раствором едкого натра до pH 10,0—11,0, отстаивают 6 часов и толуольный раствор VI отсасывают с осадка. Последний экстрагируют 5 л толуола. Объединенные толуольные растворы промывают водой (3×8 л) до исчезновения щелочной реакции по фенолфталеину, а затем обрабатывают 1% соляной кислотой до нейтральной реакции водного слоя по бромкрезолпурпурному. После размешивания и отстаивания водный раствор III сливают, а толуольный экстрагируют 3 раза: первый — 4 л воды и 200 г соляной кислоты, следующие — по 2 л воды.

Водные растворы VII, имеющие pH 3,0—4,0, перемешивают при 70° до исчезновения запаха толуола, затем обрабатывают 12 г гидросульфита, 120 г угля и фильтруют. При перемешивании к фильтрату приливают горячий насыщенный раствор поваренной соли — 50% от объема раствора VII, размешивают 10—15 минут и оставляют кристаллизоваться

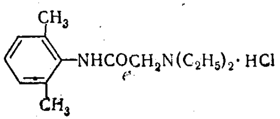
на 20 часов при 8—10°. Выпавший в осадок VII фильтруют, промывают охлажденной до 2—4° водой и высушивают.

Для получения фармакопейного VII 6 *кг технического продукта* кристаллизуют из 4,8 кг спирта с добавлением 3 г гидросульфита и 80 г угля. Реакция спиртового раствора должна быть кислой по конго, в противном случае к раствору прибавляют 10—12 г соляной кислоты. Отфильтрованный от угля раствор оставляют для кристаллизации при 2—3°, выпавший VII отделяют, промывают спиртом, охлажденным до 4—5°, и высушивают. Из спиртового раствора выделяют дополнительно (после очистки, описанной выше) 0,74 кг VII. Общий выход 5,34 кг (64,8% на III и 31,9% на I), т. пл. 147°.

Дикаин (VII) при частом соприкосновении вызывает заболевание кожи. Необходима защита рук от непосредственного контакта с VII, механизация работ, вентиляция; избегать попадания VII на слизистые оболочки.

КСИКАИН

Гидрохлорид 2,6-диметил-N-диэтиламиноацетанилида.



$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ М. в. 270,79

Синонимы: лидокаин, ксилокаин.

Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, слегка желтеющий при длительном стоянии на свету, горький на вкус, легко растворим в воде, ацетоне, этиловом и метиловом спиртах, не растворим в эфире, т. пл. 125—130° (в пределах 2°, в запаянном капилляре) с незначительным разложением. (Препарат предварительно высушивают до постоянного веса в сушильном шкафу при 80°.)

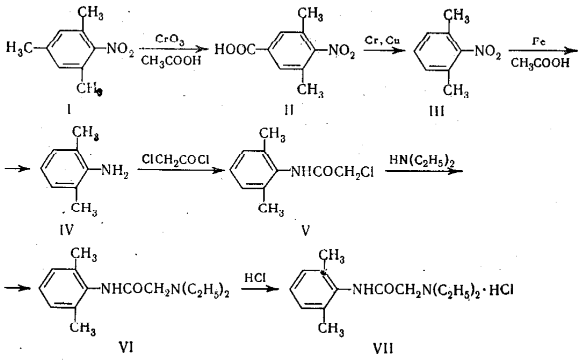
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3074-63.

Ксикаин — активное местноанестезирующее средство, по быстроте, силе и продолжительности действия превосходит новокаин. В отличие от новокаина ксикаин не уменьшает антибактериальное действие сульфаниламидов.

Выпускается в ампулах по 5 мл 5% раствора, во флаконах по 20 мл 1% и 2% раствора и в порошке (список Б).

Ксикаин (VII) получают из 2,6-диметиланилина (IV). Последний можно синтезировать, исходя из *м*-ксилола [1]. Однако более простым и коротким является синтез из нитромезитилена (I) [2]. Последний окисляют хромовым ангидридом в уксусной кислоте с образованием 3,5-диметил-4-нитробензойной кислоты (II), которую в присутствии медно-хромового катализатора и порошка меди подвергают декарбоксилированию. Образовавшийся 2,6-диметилнитробензол (III) восстанавливают до IV, который при взаимодействии с хлорацетилхлоридом превращают в 2,6-диметил-N-хлорацетанилид (V) и далее реакцией с диэтил-

амином — в 2,6-диметил-N-диэтиламиноацетанилид (VI). VI обычным методом превращают в гидрохлорид VII [1, 3].



1. 3,5-Диметил-4-нитробензойная кислота (II). К нагретому до 95—98° раствору 40 г (0,24 мол) I в 100 мл ледяной уксусной кислоты в течение 1 часа прибавляют 28 г (0,18 мол) хромового ангидрида в 400 мл ледяной уксусной кислоты и 80 мл воды и перемешивают 5 часов. Смесь выливают в ледяную воду, подщелачивают раствором едкого натра до pH 10,0 и I отгоняют с водяным паром. Реакционную массу подкисляют по конго, выделившуюся кислоту отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 6,2 г (43,5%) II, т. пл. 215°.

2. 2,6-Диметилнитробензол (III). Смесь 11,8 г (0,06 мол) II, 0,5 г медно-хромового катализатора, 0,15 г порошка меди и 30 мл перегнанного хинолина нагревают 4 часа при 230—240°. Реакционную массу охлаждают, подкисляют по конго разбавленной соляной кислотой (1 : 1) и отгоняют III с водяным паром. Дистиллят экстрагируют эфиром, эфирный экстракт высушивают хлористым кальцием, эфир отгоняют, а остаток перегоняют. Получают 5,05 г (54,5%) III, т. кип. 223° (754 мм).

3. 2,6-Димстиланилин (IV). 5 г (0,037 мол) III, 20 мл уксусной кислоты и 10 мл воды нагревают до 95—98° и в течение 8 часов при перемешивании прибавляют 5 г железных стружек. Затем реакционную массу нагревают при 105—110° 2 часа, охлаждают до 20°, подщелачивают содой и перегоняют с водяным паром. Дистиллят насыщают хлористым натрием, экстрагируют эфиром, эфирный экстракт высушивают поташом, фильтруют и эфир отгоняют. После перегонки получают 3,52 г (88%) IV, т. кип. 212—213° (737 мм).

4. 2,6-Диметил-N-хлорацетанилид (V). Раствор 33,8 г (0,28 мол) IV в 240 мл ледяной уксусной кислоты охлаждают до 10° и прибавляют 35,7 г (0,32 мол) хлорацетилхлорида, а затем 93 г уксуснокислого натрия в 390 мл воды и перемешивают 30 минут. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 40,3 г (73%) V, т. пл. 147—148°. Вещество при попадании на кожу вызывает раздражение.

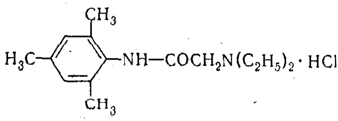
5. 2,6-Диметил-N-диэтиламиноацетанилид (VI). 41,4 г (0,21 мол) V, 120 мл безводного бензола и 40 г (0,55 мол) диэтиламина нагревают

5 часов при 90—100°. Массу охлаждают, гидрохлорид диэтиламина отфильтровывают и промывают бензолом. От фильтрата отгоняют бензол, остаток перегоняют в вакууме. Получают 39 г (80%) VI, т. кип. 167° (4 мм).

6. **Гидрохлорид 2,6-диметил-N-диэтиламиноацетанилида (VII).** 67,6 г (0,289 мол) VI растворяют в 400 мл эфира, охлаждают до 0° и добавляют 10,5 г (0,29 мол) хлористого водорода в 35 мл безводного спирта при температуре не выше 20°. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из 500 мл ацетона. Получают 50,3 г VII. К фильтрату прибавляют 200 мл безводного эфира и получают дополнительно 22,4 г VII. Общий выход 72,7 г (93%), т. пл. 127—129°.

ТРИМЕКАИН

Гидрохлорид 2, 4, 6-триметил-N-диэтиламиноацетанилида.



$C_{15}H_{24}N_2O \cdot HCl$ М. в. 284,84

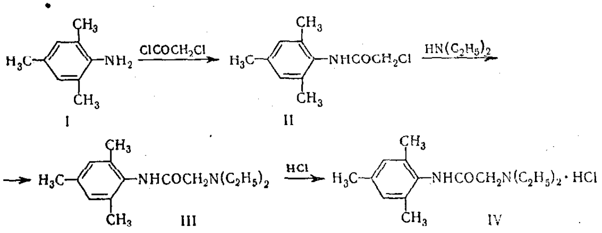
Синоним: мезокаин.

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворим в воде и спирте, не растворим в эфире, т. пл. 136—139° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 456-62 (1963, сб. 1, стр. 423).

Тримекаин является активным анестетиком; применяется в качестве местноанестезирующего средства.

Синтез тримекаина (IV) осуществляют из 2, 4, 6-триметиланилина (I), который при взаимодействии с хлорацетилхлоридом образует 2, 4, 6-триметил-N-хлорацетанилид (II) и далее при обработке диэтиламином превращается в 2, 4, 6-триметил-N-диэтиламиноацетанилид (III) [1, 2]. При действии на III хлористого водорода получают IV.



1. 2, 4, 6-Триметил-N-хлорацетанилид (II). В 157 г безводного толуола вносят 47,2 г (0,5 мол) монохлоруксусной кислоты и 25,7 г

(0,167 мол) хлорокиси фосфора. Смесь нагревают 4 часа при 70° и 4 часа при 90°, охлаждают до 20—25°, приливают 54 г (0,4 мол) I, нагревают до кипения (105—110°) и кипятят 3 часа. Реакционную массу сливают со смолистого нижнего слоя, охлаждают до 10—15°, отфильтровывают II и промывают толуолом. Нижний смолистый слой растворяют при нагревании (70—80°) в 100 мл воды и охлаждают до 10—15°. Выпадает дополнительно II. От толуольного маточника после отделения II отгоняют 130 г толуола, к остатку приливают 120 мл воды, охлаждают до 10—12° и выделяют еще некоторое количество II. Всего получают 79,5 г (94%) II, т. пл. 178—179°.

2. **2, 4, 6-Триметил-N-диэтиламиноацетанилид (III).** Смесь 105,7 г (0,5 мол) II, 99 г (1,37 мол) диэтиламина и 330 мл толуола кипятят 3 часа, охлаждают и отфильтровывают выделившийся гидрохлорид диэтиламина. Толуольный раствор промывают водой (2×250 мл) и 6% соляной кислотой. Кислый водный раствор обрабатывают при 50—60° углем (3 г), фильтруют, охлаждают до 10—12° и подщелачивают 40% раствором едкого натра (70—75 мл) до pH 10,0. Выделившееся маслянистое вещество при охлаждении кристаллизуется. Получают 112 г (90%) III, т. пл. 46—47°.

3. **Гидрохлорид 2, 4, 6-триметил-N-диэтиламиноацетанилида (IV).** К 138 мл (0,38 мол) 10% раствора хлористого водорода в спирте при 8—10° в течение 30—40 минут прибавляют 91,6 г (0,37 мол) III, нагревают до 50°, перемешивают с 3 г угля 15 минут, кипятят 5—7 минут, фильтруют и оставляют кристаллизоваться на 3—4 часа. Получают 67 г IV, т. пл. 137—139°. От спиртового маточника в вакууме отгоняют 60 мл спирта, получают дополнительно 38 г IV. Общий выход IV 95 г (92%).

НОВОКАИНАМИД

Гидрохлорид β-диэтиламиноэтиламида *п*-аминобензойной кислоты.

$$п\text{-}H_2NC_6H_4CONHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$$

$C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$ **М. в. 271,79**

Синонимы: прокаинамид гидрохлорид, пронестил.

Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворим в воде и спирте, практически не растворим в эфире, т. пл. 165—169° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 476).

Новокаинамид уменьшает возбудимость и проводимость сердечной мышцы. Применяется при различных нарушениях сердечного ритма.

Выпускается в таблетках по 0,25 г, флаконах по 10 мл и ампулах по 5 мл 10% раствора (список Б).

Новокаинамид (V) получают взаимодействием β-диэтиламиноэтиламина (II) с хлорангидридом *п*-нитробензойной кислоты [1]. Образующийся при этом гидрохлорид β-диэтиламиноэтиламида *п*-нитробензойной кислоты (III) обрабатывают аммиаком и выделившееся основание гидрируют с никелем Ренея в β-диэтиламиноэтиламид *п*-аминобензойной кислоты (IV) [2]. Необходимый для синтеза II получают взаимодействием гидрохлорида β-диэтиламиноэтилхлорида с избытком аммиака при низкой температуре.

$$\underset{I}{(C_2H_5)_2NCH_2CH_2Cl \cdot HCl} \xrightarrow{NH_3} \underset{II}{(C_2H_5)_2NCH_2CH_2NH_2} \xrightarrow{п\text{-}O_2NC_6H_4COCl}$$

$$\rightarrow n\text{-}O_2NC_6H_4CONHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl \xrightarrow[\text{2) } H_2/Ni]{\text{1) } NH_3}$$
III

$$\rightarrow n\text{-}H_2NC_6H_4CONHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \xrightarrow{HCl}$$
IV

$$\rightarrow n\text{-}H_2NC_6H_4CONHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$$
V

1. β-Диэтиламиноэтиламин (II). В 15 кг 25% раствора аммиака, охлажденного до 0 (+5°), пропускают газообразный аммиак до концентрации 35%, затем при температуре не выше 8° прибавляют в течение 1—1½ часов раствор 3,5 кг (20,34 мол) I в 3,5 л воды, нагревают до 25—30° и оставляют при этой температуре на 2 часа. Водный аммиак отгоняют (под конец в вакууме). К остатку прибавляют порциями 3 кг едкого натра, перемешивают 2 часа, всплывший на поверхность реакционной массы II отделяют, а к водному слою приливают 1 л 42% раствора едкого натра, размешивают 15—20 минут и фильтруют. Верхний слой фильтрата отделяют и присоединяют к II. Водный II (около 2 л) размешивают 2 часа с 0,4 кг едкого натра, затем сливают и перегоняют. Получают 1,118 кг (47,3%) II, т. кип. 142—150°.

2. Гидрохлорид β-диэтиламиноэтиламида *п*-нитробензойной кислоты (III). К 0,28 кг (2,37 мол) 98,2% II в 0,28 л безводного дихлорэтана приливают раствор 0,44 кг (2,37 мол) хлорангидрида *п*-нитробензойной кислоты в дихлорэтане с такой скоростью, чтобы температура внутри реакционной массы не превышала 35°. Реакционную массу нагревают до кипения (80°), кипятят 1 час, затем охлаждают до 5—10°, выделившийся III отфильтровывают, промывают дихлорэтаном (3×100 мл) и кристаллизуют из спирта (0,7 л). Получают 0,59 кг (82,5%) III, т. пл. 164—165°.

3. Гидрохлорид β-диэтиламиноэтиламида *п*-аминобензойной кислоты (V). К 0,4 кг (1,32 мол) III приливают 1 л безводного спирта и пропускают в смесь 20 г сухого газообразного аммиака. Реакционную массу перемешивают до полного растворения III, раствор охлаждают до 3—8°, выделившийся хлористый аммоний отфильтровывают, промывают безводным спиртом (2×50 мл) и промывной спирт присоединяют к основному фильтрату. Полученный спиртовой раствор помещают с 56 г никеля Ренея в автоклав и гидрируют 1½—2 часа при начальном давлении 70—80 атм. и температуре 50—75°. Катализатор отфильтровывают, раствор IV продувают сухим воздухом для удаления избыточного аммиака, вновь фильтруют и нейтрализуют раствором хлористого водорода в безводном спирте до pH 6,5—7,0. Спирт отгоняют до объема 0,2 л, остаток охлаждают до 0°, выделившиеся кристаллы V отфильтровывают и промывают спиртом. Маточный раствор упаривают до 50—60 мл и получают дополнительное количество V. Объединенные осадки V дважды перекристаллизовывают из безводного спирта (1 : 1,25). Получают 0,252 кг (70%) V, т. пл. 165—170°.

ОРНИД

о-Бромбензилэтилдиметиламмоний бромид.

$$[o\text{-}BrC_6H_4CH_2\overset{\oplus}{N}(C_2H_5)(CH_3)_2]\overset{\ominus}{Br}$$

$C_{11}H_{17}Br_2N$ М. в. 323,10

Синоним: бретилан.

Белый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде и спирте, плохо — в эфире и бензоле, т. пл. 158—160°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3349-65.

Орнид — симпатолитик, применяется при гипертонической болезни и спазмах периферических сосудов.

Выпускается в ампулах по 1 мл 5% раствора (список Б).

Синтез орнида (IV) заключается в бромировании *о*-бромтолуола (I) с последующим взаимодействием полученного *о*-бромбензилбромида (II) с диметиламином. Образующийся *о*-бромбензилдиметиламин (III) при взаимодействии с бромистым этилом дает IV [1].

$$\underset{\text{I}}{o\text{-}BrC_6H_4CH_3} \xrightarrow{Br_2} \underset{\text{II}}{o\text{-}BrC_6H_4CH_2Br} \xrightarrow{(CH_3)_2NH} \underset{\text{III}}{o\text{-}BrC_6H_4CH_2N(CH_3)_2} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{C_2H_5Br} \underset{\text{IV}}{[o\text{-}BrC_6H_4CH_2\overset{\oplus}{N}(C_2H_5)(CH_3)_2]\cdot\overset{\ominus}{Br}}$$

1. *о*-**Бромбензилбромид (II).** К нагретым до кипения 0,256 кг (1,5 мол) I прибавляют за 7 часов 0,243 кг (3 мол) брома. Реакционную смесь кипятят 3 часа, охлаждают до 15—17° и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой до нейтральной реакции по конго и сушат сульфатом натрия. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 0,284 кг (75%) II, т. кип. 120—129° (12 мм).

2. *о*-**Бромбензилдиметиламин (III).** 1,5 *л* спирта и 0,43 кг (4,7 мол) 33% водного раствора диметиламина нагревают при перемешивании до кипения и в течение 2 часов прибавляют раствор 0,26 кг (1 мол) II в 250 мл безводного ацетона. Массу охлаждают до 45—55°, прибавляют 80 г прокаленного поташа и нагревают 3—4 часа. Выпавший осадок отфильтровывают, фильтрат охлаждают льдом, подкисляют 0,55 *л* соляной кислоты (уд. в. 1,17), оставляют на 12—18 часов и отфильтровывают от солей калия. Фильтрат упаривают, к остатку прибавляют 0,75 *л* 40% раствора едкого натра и экстрагируют эфиром. Экстракт высушивают поташом, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 0,196 кг (87,5%) III, т. кип. 103—107° (1 мм).

3. *о*-**Бромбензилэтилдиметиламмоний бромид (IV).** 0,182 кг (0,85 мол) III растворяют в 0,35 л безводного спирта и при перемешивании и охлаждении прибавляют по каплям 0,276 кг (1,76 мол) бромистого этила. Затем смесь кипятят 6 часов, раствор фильтруют и фильтрат упаривают до $^3/_4$ первоначального объема. К остатку, охлажденному до —5°, прибавляют пятикратное количество эфира. Осадок IV отфильтровывают и промывают эфиром. Получают 0,2 кг IV.

Маточник упаривают и остаток разбавляют двойным количеством ацетона. Получают еще 0,025 кг IV. Общий выход 0,225 кг (82%).

ПАРАМИОН

Мезо-3,4-дифенилгексан-бис-*п*-триметиламмоний дийодид.

$$[n\text{-}(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}C_6H_4CH(C_2H_5)CH(C_2H_5)C_6H_4\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3\text{-}n]2\overset{\ominus}{I}$$

$C_{24}H_{38}I_2N_2$ М. в. 608,4

Белый кристаллический порошок, растворим в воде, не растворим в спирте, эфире, бензоле, ацетоне, т. пл. 223—225°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 355-62 (1963, сб. 1, стр. 201).

Парамион — оригинальный отечественный курареподобный препарат. Применяется в хирургической практике для расслабления мускулатуры, а также для выключения самостоятельного дыхания при операциях с управляемым дыханием.

Выпускается в виде 0,1% раствора в ампулах по 2; 5; 10 и 15 мл (список А).

Исходным соединением в синтезе парамиона служит фенилэтилкарбинол (I), который с тионилхлоридом превращается в 1-фенил-1-хлорпропан (II) [1, 2]. Перевод I в II с газообразным хлористым водородом менее удобен [3, 4]. При взаимодействии 2 мол II с магнием в кипящем эфире получают мезо-3, 4-дифенилгексан (III) и его рацемат. Нитрование III азотной кислотой в среде уксусного ангидрида дает мезо-3, 4-ди-(*п*-нитрофенил)-гексан (IV). При восстановлении IV образуется мезо-3, 4-ди-(*п*-аминофенил)-гексан (V) [5]. VI получают при кипячении V с йодистым метилом в разбавленном метиловом спирте в присутствии углекислого кальция [1, 5].

$$\underset{\text{I}}{C_6H_5CH(OH)C_2H_5} \xrightarrow{SOCl_2} \underset{\text{II}}{C_6H_5CHClC_2H_5} \xrightarrow{Mg} \underset{\text{III}}{C_6H_5CH(C_2H_5)CH(C_2H_5)C_6H_5} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{HNO_3} \underset{\text{IV}}{п\text{-}O_2NC_6H_4CH(C_2H_5)CH(C_2H_5)C_6H_4NO_2\text{-}п} \rightarrow$$

$$\xrightarrow[HCl]{Fe} \underset{\text{V}}{п\text{-}H_2NC_6H_4CH(C_2H_5)CH(C_2H_5)C_6H_4NH_2\text{-}п} \xrightarrow[CaCO_3]{CH_3I}$$

$$\rightarrow \underset{\text{VI}}{[п\text{-}(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}C_6H_4CH(C_2H_5)CH(C_2H_5)C_6H_4\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3\text{-}п]2\overset{\ominus}{I}}$$

1. **1-Фенил-1-хлорпропан (II).** К 807 г (6,8 мол) тионилхлорида при охлаждении и перемешивании прибавляют при 16—20° в течение $1^1/_2$ часов 690 г (5,07 мол) I. Доводят в течение 1 часа температуру до 97—98°, оставляют при этой температуре $1^1/_2$ часа и реакционную массу перегоняют. Получают 620 г (79,9%) II, т. кип. 105—107° (43 мм).

2. **Мезо-3, 4-дифенилгексан (III).** Смесь 64 г (2,64 мол) магниевых стружек, 3,1 г йода и 435 мл безводного эфира нагревают до кипения и при перемешивании за $1^1/_2$ часа добавляют раствор 620 г (4,01 мол) II в 310 мл безводного эфира, регулируя скорость прибавления последнего таким образом, чтобы реакционная масса энергично кипела. Затем смесь кипятят еще 7 часов, охлаждают и в течение $2^1/_2$ часов при перемешивании добавляют последовательно 300 мл воды и 600 мл 20% соляной кислоты. Водный слой отделяют, а эфирный промывают водой (150 мл), а затем раствором метабисульфита натрия (10 г в 150 мл воды). Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Фракцию с т. кип. 136—167° (14 мм) в количестве 269 г растворяют при нагревании в 540 мл спирта, затем охлаждают до —2—5°, оставляют при этой температуре на 12 часов. Осадок отфильтровывают, промывают спиртом (300 мл). Получают 75 г III. Маточник упаривают. Остаток перегоняют в вакууме. Фракцию с т. кип. 158—165° (19 мм) в количестве 138 г охлаждают до

—5°, осадок III отфильтровывают и промывают 150 мл спирта. Получают еще 5 г III, а фильтрат идет на изомеризацию. Общий выход III 80 г (16,7%), т. пл. 87—89°.

Изомеризация 3, 4-дифенилгексана. 125 г маточника, содержащего рацемат 3, 4-дифенилгексана, и 1 г металлического йода нагревают при перемешивании в течение 14 часов при 250—275°, охлаждают в течение 12 часов при —5°, отфильтровывают осадок и промывают спиртом (150 мл). Получают 20 г (4% на II) III, т. пл. 87—89°.

3. **Мезо-3, 4-ди-(*п*-нитрофенил)-гексан (IV).** К смеси 100 г (0,42 мол) III и 1 л уксусного ангидрида при 26° и перемешивании прибавляют за 2 часа 112,5 г (1,78 мол) азотной кислоты. Осадок постепенно растворяется, и через 1—2 часа после прибавления азотной кислоты начинает выпадать IV. Через 5 часов при 28° с перемешиванием добавляют за 1½ часа 128 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают уксусной кислотой (75 мл). Получают 99,2 г (72%) IV, т. пл. 171—173°.

4. **Мезо-3, 4-ди-(*п*-аминофенил)-гексан (V).** 139 г (0,42 мол) IV и 2,186 кг ледяной уксусной кислоты нагревают при перемешивании до 105—110° и при этой температуре добавляют за 45 минут 341 г чугунных стружек и за 3 часа 2,281 кг (67,9 мол) соляной кислоты. Нагревают реакционную массу еще 3½ часа и отгоняют в вакууме (50—60 мм) смесь уксусной и соляной кислот. Остаток смешивают с 10 л насыщенного теплого (40°) раствора хлористого натрия для растворения хлористого железа. Осадок отфильтровывают, промывают 0,5 л насыщенного раствора хлористого натрия (500 мл), растворяют при нагревании в 10 л воды, кипятят 30 минут с углем (26 г), фильтруют и горячий фильтрат выливают в смесь 280 мл концентрированного аммиака и 1,12 л воды. Выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в 1,4 л спирта, кипятят 30 минут с углем (9 г), фильтруют и к горячему фильтрату добавляют 2,8 л горячей воды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 25% спиртом (250 мл). Получают 100 г (87,4%) V, т. пл. 140°.

5. **Мезо-3, 4-дифенилгексан-бис-*п*-триметиламмоний дийодид (VI).** Смешивают 100 г (0,37 мол) V, 90 г (0,9 мол) углекислого кальция, 1,43 л метанола, 860 мл воды и 442 г (3,1 мол) йодистого метила. Реакционная масса сразу закипает. По мере ослабления реакции начинают подогрев и продолжают реакцию 9 часов при 65°. Затем добавляют 14 г угля, нагревают 30 минут, фильтруют, фильтрат упаривают и остаток перекристаллизовывают из 1,35 л воды с углем (20 г). Фильтрат охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, затем ацетоном (150 мл). Получают 167 г (73,8%) VI, т. пл. 223—225°.

ОКСАЗИЛ

Дихлорид бис-(*о*-хлорбензилдиэтиламмонийэтил)-оксамида.

$$\left[\begin{array}{l}(C_2H_5)_2(o\text{-}ClC_6H_4CH_2)\overset{\oplus}{N}CH_2CH_2NHCO\\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |\\ (C_2H_5)_2(o\text{-}ClC_6H_4CH_2)\overset{\oplus}{N}CH_2CH_2NHCO\end{array}\right] 2\overset{\ominus}{Cl}\cdot C_2H_5OH$$

$C_{28}H_{42}Cl_4N_4O_2 \cdot C_2H_5OH$ М. в. 654,60

Синонимы: амбенониум хлорид, мисуран хлорид.

Белый мелкокристаллический порошок, без запаха или со слабым запахом, гигроскопичен, легко растворим в воде и спирте, практически

не растворим в эфире, хлороформе, бензоле и ацетоне, т. пл. 195—205° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 504).

Оксазил — активный антихолинэстеразный препарат. Действует сильнее и продолжительнее, чем прозерин; менее токсичен, применяется по тем же показаниям.

Выпускается в таблетках по 0,001; 0,005 и 0,01 г (список А).

Синтез оксазила осуществляют нагреванием β, β, N, N-тетраэтилдиаминодиэтилоксамида (III) с *о*-хлорбензилхлоридом (IV) [1]. В свою очередь, IV синтезируют хлорированием *о*-хлортолуола (V), а III — взаимодействием *N, N-диэтилэтилендиамина* (I) *и диэтилового* эфира щавелевой кислоты (II). III может быть также получен при нагревании щавелевой кислоты с I в хлорбензоле.

$$\underset{\text{I}}{(C_2H_5)_2NCH_2CH_2NH_2} \xrightarrow[\text{II}]{C_2H_5OCOCOOC_2H_5}$$

$$\rightarrow \underset{\text{III}}{(C_2H_5)_2NCH_2CH_2NHCOCONHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2} \xrightarrow[\text{IV}]{o\text{-}ClC_6H_4CH_2Cl}$$

$$\underset{\text{VI}}{\left[\begin{array}{l}(C_2H_5)_2(o\text{-}ClC_6H_4CH_2)\overset{\oplus}{N}CH_2CH_2NHCO\\ (C_2H_5)_2(o\text{-}Cl_6H_4OH_2)\overset{\oplus}{N}CH_2CH_2NHCO\end{array}\right]} 2\overset{\ominus}{Cl}\cdot C_2H_5OH$$

1. ***о*-Хлорбензилхлорид (IV).** 1,52 кг (12 мол) V (т. кип. 156—157°) при кипении и ультрафиолетовом освещении насыщают хлором. Во время хлорирования следят, чтобы реакционная смесь интенсивно кипела и V стекал из обратного холодильника тонкой струей. Таким образом предотвращается возможность передозирования хлора. Хлорирование заканчивают после поглощения 0,23 кг (3,3 мол) хлора (4—6 часов), температура кипения реакционной смеси поднимается до 170—172°, удельный вес смеси становится 1,20—1,22 при 20°. Массу фракционируют в вакууме. Выход IV 1,1 кг (57% на взятый V и 86,6% на вошедший в реакцию V), т. кип. 90—94° (11—12 мм).

2. **β, β, N, N-Тетраэтилдиаминодиэтилоксамид (III).** К 1,6 кг (13,4 мол) 97,6% I при перемешивании в течение 30 минут приливают 0,874 кг (5,91 мол) 98,9% II при температуре не выше 50—60°. Смесь нагревают 2 часа при 78—80°, отгоняют при перемешивании спирт, содержащий I, сначала при обычном давлении, а затем в вакууме (12—15 мм) при 112—115°. Для получения III высокого качества необходима тщательная отгонка I. Получают 1,7 кг (96,2%) III, т. пл. 39°, пригодного для дальнейшего синтеза. Чистый III с т. пл. 42° может быть получен перегонкой в вакууме, т. кип. 140° (0,1 мм).

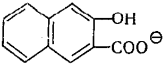
3. **Дихлорид бис-(*о*-хлорбензилдиэтиламмонийэтил)-оксамида (VI).** Смесь 1,7 кг (5,9 мол) 96% расправленного III (т. заст. не ниже 39°), 2,22 кг (13,8 мол) IV и 0,98 л безводного ацетона медленно нагревают при перемешивании во избежание выброса кипящего ацетона. Когда бурное кипение ацетона прекратится, реакционную массу нагревают 30 часов при 92—95°. Затем ацетон отгоняют в вакууме, сухой остаток растворяют в 10 л безводного спирта. При охлаждении спиртового раствора (12 часов, 0°) выпадает VI, который отфильтровывают и промывают безводным ацетоном (6 л+6 л+2 л) для удаления не вошедшего

в реакцию IV. Получают 2,67 кг вещества, которое перекристаллизовывают из безводного спирта (10,2 л) с углем (0,15 кг). Выход VI 2,3 кг (47% *на III). Из спиртовых маточных растворов выделяют еще 0,2 кг* VI (после кристаллизации). Общий выход VI 2,5 кг (51,2%), т. пл. 195—205° (в пределах 2°).

НАФТАМОН

Бензилдиметил-2-феноксиэтиламмоний-β-оксинафтоат.

$[C_6H_5OCH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2CH_2C_6H_5]$ ·



$C_{28}H_{29}NO_4$ М. в. 443,5

Синоним: бефениумгидроксинафтоат.

Зеленовато-желтый кристаллический порошок, без запаха, горький на вкус, мало растворим в воде, растворим при нагревании в спирте, ацетоне, не растворим в эфире, бензоле, хлороформе, т. пл. 168—172°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 437).

Нафтамон — активное противоглистное средство. Мало токсичен, применяется для лечения анкилостомидозов, аскаридоза и энтеробиоза.

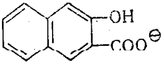
Выпускается в порошке по 5 г.

Исходным соединением в синтезе нафтамона является фенол (I), взаимодействием которого с дибромэтаном получают β-феноксиэтилбромид (II) [1, 2, 3]. Последний, реагируя с диметиламином, образует β-феноксиэтилдиметиламин (III) [4, 5]. При действии на III бензилхлорида образуется хлористый β-феноксиэтилдиметилбензиламмоний (IV), который с натриевой солью 2-оксинафтойной-3 кислоты превращается в нафтамон (V). V можно получать также по иной схеме из II и N, N-диметилбензиламина [4]. Однако первый вариант обеспечивает более высокий выход препарата.

$$\underset{I}{C_6H_5OH} \xrightarrow[NaOH]{BrCH_2CH_2Br} \underset{II}{C_6H_5OCH_2CH_2Br} \xrightarrow{HN(CH_3)_2} \underset{III}{C_6H_5OCH_2CH_2N(CH_3)_2} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{C_6H_5CH_2Cl} \underset{IV}{[C_6H_5OCH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2CH_2C_6H_5]\overset{\ominus}{Cl}} \xrightarrow{C_{11}H_7O_3Na}$$

$[C_6H_5OCH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2CH_2C_6H_5]$ ·



V

1. **β-Феноксиэтилбромид (II).** Смесь 94 г (1 мол) I, 376 г (2 мол) дибромэтана и 240 мл воды нагревают до кипения, при перемешивании прибавляют за 3 часа раствор 45 г (1,15 мол) едкого натра в 145 мл воды и кипятят 5 часов. Реакционную массу охлаждают до 15—17°, нижний слой отделяют и фракционируют. Получают 134 г (66,6%) II, т. кип. 140—144° (40 мм) и т. пл. 33,5—35°.

2. β-Феноксиэтилдиметиламин (III). 225 мл (1,5 мол) 33% водного раствора диметиламина нагревают до 40—50° и при размешивании в течение 2 часов прибавляют раствор 100,5 г (0,5 мол) II в 100 мл бензола. Смесь нагревают 8 часов при 48—50°, охлаждают до 15—17°, бензольный слой отделяют, водный — экстрагируют бензолом (800 мл). Бензольные экстракты промывают 10 мл 10% раствора едкого натра и водой (2×100 мл), бензол отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 71,9 г (87,1%) III, т. кип. 114—116° (17 мм).

3. Хлористый β-феноксиэтилдиметилбензиламмоний (IV). К 165 г (1 мол) III при перемешивании прибавляют за 30 минут 127 г (1 мол) хлористого бензила. Массу нагревают при 80—82° в течение 2 часов, охлаждают и образовавшуюся четвертичную соль растворяют в 1 л воды. Водный раствор IV промывают бензолом (300 мл), обрабатывают углем (15 г) и фильтруют. Бензол отгоняют. Получают 260 г (90%) IV, т. пл. 128—130°.

4. Бензилдиметил-2-феноксиэтиламмоний-β-оксинафтоат (V). Раствор 63,6 г (0,6 мол) соды в 2 л воды нагревают до 60—70° и к нему постепенно прибавляют 203 г (1,08 мол) 2-оксинафтойной-3 кислоты. Раствор кипятят 10 минут с углем (10 г) и фильтруют. К прозрачному охлажденному до 20° раствору натриевой соли 2-оксинафтойной-3 кислоты приливают при перемешивании в течение 1 часа водный раствор IV (262 г; 0,9 мол IV), размешивают 1 час и оставляют для кристаллизации на 12 часов. Выпавший V отфильтровывают, промывают водой до отсутствия иона хлора и ацетоном. Получают 35,9 г (90%) V, т. пл. 168—179°.

СОЛЮТИЗОН *

Бензальтиосемикарбазон-*п*-аминометиленсульфонат натрия, гидрат.

$$п\text{-}NaSO_3CH_2NHC_6H_4CH = NNHCSNH_2 \cdot H_2O$$

$C_9H_{11}N_4NaO_3S_2 \cdot H_2O$ **М. в.** 328,36

Синоним: тибон растворимый.

Белый с зеленовато-желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, растворим медленно в 50 частях воды, практически не растворим в спирте.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3268-64.

Солютизон — оригинальный отечественный препарат [1]. Обладает туберкулостатической активностью. Благодаря растворимости в воде применяется в виде аэрозолей при лечении туберкулеза верхних дыхательных путей, бронхов и легких.

Выпускается в порошке (список Б).

Солютизон (VI) — продукт взаимодействия тиосемикарбазона *п*-аминобензальдегида (VI) и оксиметиленсульфоната натрия (V) [2, 3]. *п*-Аминобензальдегид (II) получают при взаимодействии *п*-нитротолуола (I) с серой и едким натром в спиртовом растворе. Легкополимеризующийся II без выделения переводят в труднорастворимый IV [4, 5]. V получают взаимодействием бисульфита с формалином.

$$\underset{\text{I}}{п\text{-}O_2NC_6H_4CH_3} \xrightarrow{S,NaOH} \underset{\text{II}}{п\text{-}H_2NC_6H_4CHO} \xrightarrow[\text{III}]{NH_2NHCSNH_2}$$

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Н. В. Савицкой.

$$\rightarrow n\text{-}H_2NC_6H_4CH{=}NNHCSNH_2 \xrightarrow{NaSO_3CH_2OH\cdot H_2O}$$
$$\text{IV}$$
$$\rightarrow n\text{-}NaSO_3CH_2NHC_6H_4CH{=}NNHCSNH_2\cdot H_2O$$
$$\text{VI}$$
$$NaHSO_3 \xrightarrow{HCOH} NaSO_3CH_2OH$$
$$\text{V}$$

1. Тиосемикарбазон *п*-аминобензальдегида (IV). а) Приготовление раствора серы в едком натре. Смесь из 11 л воды, 5,25 кг (52,5 мол) 40% раствора едкого натра и 1,2 кг (37,3 мол) растертой серы перемешивают при 102° до полного растворения серы, после чего охлаждают до 20—30°. Получают 14,6 л щелочного раствора серы.

б) Получение *п*-аминобензальдегида (II). К горячему раствору 2 кг (14,6 мол) 99,6% I в 8 л спирта приливают в течение $1^1/_2$ часов 14,6 л раствора серы в едком натре и кипятят 3 часа. Реакционную массу охлаждают до 30°, добавляют 2 кг хлористого натрия и перемешивают 30 минут до полного его растворения. Нижний — водно-щелочный слой сливают, а верхний — водно-спиртовой раствор II (9 л) — берут на получение IV.

в) Получение IV. К 9 л водно-спиртового раствора II приливают в течение 5 минут горячий (90—95°) раствор 0,86 кг III в 5,2 л воды, смесь кипятят 15 минут, охлаждают до 20—25° и добавляют 0,8 л 80% уксусной кислоты. Через 1 час IV отфильтровывают, промывают 10 л воды (70—80°) и получают 2,015 кг (89% на III) влажного (1,6 кг в пересчете на сухое) IV.

2. Оксиметиленсульфонат натрия (V). К 1,34 кг (16,5 мол) 37% формалина при перемешивании приливают 4,6 кг 33,7% бисульфита натрия, при этом температура повышается до 50—60°. После выдержки в течение 10 минут измеряют pH раствора и, если реакция сильно щелочная, добавляют по 125 г бисульфита натрия до pH 8,0. Формалин должен отсутствовать. (При избытке его добавляют ~750 г бисульфита натрия.) Раствор V обрабатывают 40 г угля (перемешивание 30 минут), фильтруют и получают 5 л 44,5% раствора V (уд. в. 1,247).

3. Бензальтиосемикарбазон-*п*-аминометиленсульфонат натрия (VI). К 6,6 л воды, нагретой до 70°, добавляют 2,015 кг (8,23 мол) IV, 2,8 л (3,5 кг 44,5%, 9,27 мол) раствора V и приливают насыщенный раствор бикарбоната натрия до pH 7,5. Смесь нагревают до 90° в течение 50 минут, поддерживая pH среды 7,5—8,0 добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (1,2 л). Горячий раствор отфильтровывают от нерастворившегося осадка, который быстро промывают 1,6 л горячей (90°) воды, промывную воду присоединяют к основному фильтрату и охлаждают его до 5°. Выпавший VI отфильтровывают и промывают 1,275 л спирта. Получают 3,1 кг (81% на IV) 73,5% VI, который дважды перекристаллизовывают, для чего к нагретому до 70° раствору 3,1 кг VI в 10 л дистиллированной воды прибавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия до pH 8,0—8,5, 20 г гидросульфита натрия, 200 г угля, смесь нагревают до 75°, фильтруют и уголь промывают 1,8 л воды (75°). Объединенный фильтрат охлаждают до 5°, выделившийся VI отфильтровывают, промывают 1,54 л спирта. Получают 2,38 кг 84,5% VI (90% на VI). Аналогично проводят вторую перекристаллизацию.

Для растворения VI берут 8 л дистиллированной воды. Выкристаллизовавшийся VI промывают 1,8 л охлажденной воды и спиртом (2×650 мл), сушат при комнатной температуре и остаточном давлении 250—300 мм. Получают 1,51 кг (49,2% на III) VI.

ЭТОКСИД

N,N′-[Ди-(*п*-этоксифенил)]-тиомочевина.

$$п\text{-}C_2H_5OC_6H_4NHCSNHC_6H_4OC_2H_5\text{-}п$$

$C_{17}H_{20}N_2O_2S$ **М. в. 316,43**

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок или чешуйчатые пластинки, не растворим в воде, эфире и спирте, растворим в ацетоне и хлороформе, т. пл. 168—171° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 2735-60.

Этоксид — оригинальный отечественный туберкулостатический препарат, применяется для лечения различных форм туберкулеза в комбинации с фтивазидом и стрептомицином, для предупреждения развития устойчивости туберкулезной палочки, а также при наличии устойчивости или непереносимости к другим противотуберкулезным препаратам.

Выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г (список Б).

Синтез этоксида (III) осуществляют нагреванием сернокислой соли *п*-фенетидина (II) с роданистым аммонием в среде вазелинового масла или смеси дифенилоксида с вазелиновым маслом или керосином [1, 2]. Известно также получение III путем взаимодействия *п*-фенетидина с тиофосгеном [3], с сероуглеродом в присутствии серы [4, 5] или перекиси водорода [6], непосредственной реакцией между тиомочевиной и *п*-фенетидином [7].

$$\underset{\text{I}}{п\text{-}C_2H_5OC_6H_4NH_2} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{II}}{п\text{-}C_2H_5OC_6H_4NH_2\cdot{}^1/_2H_2SO_4} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{NH_4CNS} \underset{\text{III}}{п\text{-}C_2H_5OC_6H_4NHCSNHC_6H_4OC_2H_5\text{-}п}$$

N, N′-[Ди-(*п*-этоксифенил)]тиомочевина (III). К смеси 3 кг (21,9 мол) I в 7 кг сухого керосина и 7 кг дифенилоксида приливают при перемешивании 1,16 кг (11 мол) 92,5% серной кислоты. Перемешивают еще 1 час, после чего массу нагревают до 90° и прибавляют 832 г (11 мол) роданистого аммония. Смесь греют 2 часа при 148—152°, фильтруют и охлаждают до 20°. Выделившийся III отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом, а затем горячей водой, после чего перекристаллизовывают из изопропилового спирта (18 л) с углем. Получают *2,33 кг (67,3% на I) III, т. пл. 168—171°.*

АЦЕФЕН

Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира *п*-хлорфеноксиуксусной кислоты.

$$п\text{-}ClC_6H_4OCH_2COOCH_2CH_2N(CH_3)_2\cdot HCl$$

$C_{12}H_{16}ClNO_3\cdot HCl$ **М.в. 294,18**

Синонимы: люцидрил, центрофеноксин.

Белый кристаллический порошок, без запаха, хорошо растворим в воде, спирте, трудно — в хлороформе, практически не растворим в бен-

золе, эфире и хлорбензоле, легко гидролизуется в водных растворах, особенно при нагревании, стоек при хранении, т. пл. 156—158°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 3572-67.

Ацефен оказывает регулирующее влияние на высшие вегетативные центры; применяется при травматических и сосудистых нарушениях головного мозга, при старческих психозах, диэнцефальном синдроме, при боковом амиотрофическом склерозе.

Выпускается в таблетках по 0,1 г, суппозиториях по 0,2 г и во флаконах, содержащих 0,25 г препарата для инъекции. Раствор готовят непосредственно перед применением на стерильном изотоническом растворе хлорида натрия (список Б).

Ацефен (IV) образуется при взаимодействии хлорангидрида *п*-хлорфеноксиуксусной кислоты (II) с диметиламиноэтанолом (III) в среде хлороформа или дихлорэтана с последующим переводом β-диметиламиноэтилового эфира *п*-хлорфеноксиуксусной кислоты в его гидрохлорид (IV) [1].

$$\underset{\text{I}}{n\text{-}ClC_6H_4OCH_2COOH} \xrightarrow{SOCl_2} \underset{\text{II}}{n\text{-}ClC_6H_4OCH_2COCl} \xrightarrow[\text{III}]{HOCH_2CH_2N(CH_3)_2}$$

$$\rightarrow \underset{\textbf{IV}}{n\text{-}ClC_6H_4OCH_2COOCH_2CH_2N(CH_3)_2 \cdot HCl}$$

1. β-Диметиламиноэтиловый эфир *п*-хлорфеноксиуксусной кислоты. К кипящему раствору 0,318 кг (1,7 мол) I и 1 мл пиридина в 1,2 л безводного дихлорэтана при перемешивании за 30—40 минут прибавляют 0,325 кг тионилхлорида. Реакционную массу кипятят 4 часа и упаривают в вакууме. Полученный технический II растворяют в 340 мл безводного дихлорэтана и приливают в течение 1 часа 0,19 кг (2,13 мол) III (т. кип. 132—136°, содержание влаги не выше 0,8%). Смесь кипятят 2 часа, оставляют на 15 часов, после чего выливают на 0,2 кг льда и 1 л воды, перемешивают и отстаивают 30 минут. Слой дихлорэтана отделяют, а к водному слою, содержащему IV, добавляют 3,8 л хлорбензола и смесь охлаждают до 5°. При перемешивании к смеси прибавляют 70 г едкого натра в виде 40% водного раствора до pH 11,0—12,0 в водном слое, раствор основания IV в хлорбензоле отстаивают и сушат сульфатом натрия. Высушенный раствор отделяют от сульфата натрия, перемешивают с 40 г угля в течение 1 часа и фильтруют.

2. Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира *п*-хлорфеноксиуксусной кислоты (IV). К раствору основания IV в хлорбензоле, нагретому до 50°, прибавляют 250 мл 18—22% раствора хлористого водорода в безводном спирте (по конго). Смесь оставляют на 20 часов при температуре 2—3°, кристаллы IV отфильтровывают и промывают дихлорэтаном. Получают 0,3 кг IV, т. пл. 133—135°, которые перекристаллизовывают из 3 л безводного дихлорэтана. Выход IV 0,25 кг (50% на I), т. пл. 156—158°.

Фармакопейный ацефен может быть также получен при перекристаллизации технического IV из спирта (1 : 1).

АРПЕНАЛ

Гидрохлорид γ-диэтиламинопропилового эфира α, α-дифенилуксусной кислоты.

$$(C_6H_5)_2CHCOOCH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$$

$C_{21}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ М. в. 361,92

Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте, трудно растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире, бензоле, т. пл. 133—134°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3055-63.

Арпенал — оригинальный отечественный препарат, обладающий холино- и спазмолитическими свойствами, применяется при болезненных явлениях, связанных со спазмами органов с гладкой мускулатурой. Его назначают также при паркинсонизме, малой хорее, при пирамидных спастических парезах для снижения мышечного тонуса.

Выпускается в таблетках по 0,05 г и ампулах по 1 мл 2% и 5% раствора (список Б).

Арпенал синтезирован различными путями: взаимодействием хлорангидрида α, α-дифенилуксусной кислоты и γ-диэтиламинопропанола, реакцией α, α-дифенилуксусной кислоты с γ-диэтиламинопропилхлоридом или γ-диэтиламинопропанолом, а также взаимодействием калиевой соли α, α-дифенилуксусной кислоты (I) с γ-диэтиламинопропилхлоридом (II) [1]. Последний метод является предпочтительным.

$$\underset{\text{I}}{(C_6H_5)_2CHCOOK} \xrightarrow[\text{II}]{Cl(CH_2)_3N(C_2H_5)_2} \underset{\text{III}}{(C_6H_5)_2CHCOOCH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2} \xrightarrow{HCl}$$

$$\rightarrow \underset{\text{IV}}{(C_6H_5)_2CHCOOCH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl}$$

1. γ-Диэтиламинопропиловый эфир α, α-дифенилуксусной кислоты (III). К 133,5 г (0,63 мол) I и 175,6 г (1,27 мол) безводного углекислого калия в 550 мл ацетона при перемешивании и температуре 30—35° добавляют 94,5 г (0,63 мол) II, нагревают до 65—70° и при этой температуре выдерживают 18 часов. Неорганический осадок отфильтровывают и промывают 200 мл безводного ацетона. Ацетоновый раствор III упаривают, остаток перегоняют в вакууме. Получают 176,5 г (85%) III, т. кип. 180—182° (1 мм).

2. Гидрохлорид γ-диэтиламинопропилового эфира α, α-дифенилуксусной кислоты (IV) получают при действии на III эфирного раствора хлористого водорода, т. пл. 132—133° (из смеси спирта и ацетона).

ТИФЕН

Гидрохлорид β-диэтиламиноэтилового эфира α, α-дифенилтиоуксусной кислоты.

$$(C_6H_5)_2CHCOSCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$$

$C_{20}H_{25}NOS \cdot HCl$ М. в. 363,95

Синоним: троцинат.

Белый кристаллический порошок, с характерным запахом, растворим в воде и спирте, трудно растворим в ацетоне и эфире, т. пл. 124—130°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 695).

Тифен обладает холино- и спазмолитическим действием, применяется при спазмах сосудов, стенокардии, спазмах органов брюшной полости, бронхиальной астме.

Выпускается в драже по 0,02 и 0,03 г (список Б).

Синтез тифена (II) осуществляют взаимодействием β-диэтиламиноэтилмеркаптана (I) с хлорангидридом α, α-дифенилуксусной кислоты [1].

$$\underset{\text{I}}{(C_2H_5)_2NCH_2CH_2SH} \xrightarrow{(C_6H_5)_2CHCOCl} \underset{\text{II}}{(C_6H_5)_2CHCOSCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl}$$

Гидрохлорид β-диэтиламиноэтилового эфира α, α-дифенилтиоуксусной кислоты (II). Раствор 1,23 кг (5,33 мол) хлорангидрида α, α-дифенилуксусной кислоты в 3,3 л безводного бензола охлаждают до 0—3° и при энергичном перемешивании прибавляют раствор 704 г (5,3 мол) I в 2,1 л безводного бензола при температуре не выше 7°. Перемешивание продолжают 3—4 часа при 15—20°. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 700 мл бензола и перекристаллизовывают из 3,2 л дистиллированной воды с добавлением 13 г угля. Получают 1,13 кг (60%) II, т. пл. 124—124,5°.

Бензольный маточный раствор после отделения осадка II упаривают, остаток кипятят с 3 л 10% раствора едкого натра до полного растворения, раствор осветляют углем и осаждают α, α-дифенилуксусную кислоту концентрированной соляной кислотой. Получают 0,302 кг α, α-дифенилуксусной кислоты. Выход II — 83% на вошедший в реакцию хлорангидрид α, α-дифенилуксусной кислоты.

ДИПРОФЕН

Гидрохлорид β-ди-*н*-пропиламиноэтилового эфира α, α-дифенилтиоуксусной кислоты.

$$(C_6H_5)_2CHCOSCH_2CH_2N(C_3H_7)_2 \cdot HCl$$

$C_{22}H_{29}NOS \cdot HCl$ М. в. 392,01

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворим в спирте и хлороформе, плохо — в эфире и воде, т. пл. 132—135° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 301-62 (1963, сб. 1, стр. 79).

Дипрофен — оригинальный отечественный препарат, спазмолитик, применяется при спазмах кровеносных сосудов (особенно эффективен при эндартериитах и др.) и спазмах гладкой мускулатуры внутренних органов (желудка, кишечника, мочевыводящих путей, бронхов) [1].

Выпускается в таблетках по 0,025 и 0,05 г (список Б).

Синтез дипрофена состоит из следующих этапов: *н*-пропилбромид (I) при реакции с моноэтаноламином переводят в β-ди-*н*-пропиламиноэтанол (II), который с помощью тионилхлорида превращают в гидрохлорид β-ди-*н*-пропиламиноэтилхлорида (III) и далее взаимодействием с тиомочевиной через β-ди-*н*-пропиламиноэтилизотиомочевину (IV) в β-ди-*н*-пропиламиноэтилмеркаптан (V). Из последнего при реакции с хлорангидридом α, α-дифенилуксусной кислоты (VI) получают дипрофен (VII) [2].

$$\underset{I}{C_3H_7Br} \xrightarrow{NH_2CH_2CH_2OH} \underset{II}{(C_3H_7)_2NCH_2CH_2OH} \xrightarrow{SOCl_2}$$

$$\rightarrow \underset{III}{ClCH_2CH_2N(C_3H_7)_2 \cdot HCl} \xrightarrow{NH_2CSNH_2}$$

$$\rightarrow \underset{IV}{(C_3H_7)_2NCH_2CH_2SC(=NH)NH_2 \cdot 2HCl} \xrightarrow{NaOH}$$

$$\rightarrow \underset{V}{(C_3H_7)_2NCH_2CH_2SH} \xrightarrow[VI]{(C_6H_5)_2CHCOCl}$$

$$\rightarrow \underset{VII}{(C_6H_5)_2CHCOSCH_2CH_2N(C_3H_7)_2 \cdot HCl}$$

1. **β-Ди-*н*-пропиламиноэтанол (II).** К смеси 1,75 кг (14,23 мол) I и 0,66 кг безводного углекислого натрия при 40—45° и перемешивании в течение 40 минут приливают 350 г (5,73 мол) моноэтаноламина. Реакционную массу кипятят 4½ часа, охлаждают до 20—25°, прибавляют 1 л воды и 0,4 кг 20% раствора едкого натра, перемешивают и выделившийся II экстрагируют эфиром (3×1 л). Эфирный экстракт сушат сульфатом натрия, упаривают, остаток перегоняют в вакууме. Собирают фракцию в пределах 65—78° (10 мм). Получают 700 г (75,6%) 89,9% II.

2. **Гидрохлорид β-ди-*н*-пропиламиноэтилхлорида (III).** К раствору 550 г (3,41 мол) 89,9% II в 500 мл безводного дихлорэтана при температуре не выше 40° и перемешивании медленно прибавляют 541 г (4, 54 мол) тионилхлорида. Затем смесь нагревают 2 часа при 65°, 1 час кипятят и в вакууме отгоняют дихлорэтан и избыточный тионилхлорид. Остаток сушат в вакууме. Получают 713 г (87%) 92,6% III.

3. **β-Ди-*н*-пропиламиноэтилмеркаптан (V).** 713 г (3,3 мол) III, 2,14 л воды и 270 г (3,55 мол) тиомочевины перемешивают 6 часов при 100°. Затем раствор обрабатывают углем (45 г), фильтруют, фильтрат охлаждают до 20° и прибавляют рассчитанное количество едкого натра (271 г 97,7% едкого натра в 340 мл воды) при температуре не выше 25—30°. Реакционную массу экстрагируют хлороформом (3×1 л). Хлороформный экстракт сушат сульфатом магния, упаривают и остаток перегоняют в вакууме. Получают 391 г (73,5%) V, т. кип. 81—83° (12—13 мм).

4. **Гидрохлорид β-ди-*н*-пропиламиноэтилового эфира α, α-дифенилтиоуксусной кислоты (VII).** К охлажденному до 10—12° раствору 526 г (2,27 мол) VI в 1,3 л безводного этилацетата при размешивании в течение 4 часов приливают раствор 356 г (2,21 мол) V в 2,6 л этилацетата. Во время прибавления поддерживают температуру 10—12°, реакционную массу оставляют на 4 часа при комнатной температуре, фильтруют, осадок промывают этилацетатом (2×250 мл) и сушат. Получают 790 г вещества, которое перекристаллизовывают из воды (1 : 4) с добавлением угля (60 г) и нескольких капель соляной кислоты. Выход дипрофена (VII) 687 г (79,3%), т. пл. 132—134°.

В связи с раздражающим действием следует избегать попадания дипрофена на кожу и слизистые оболочки.

АПРОФЕН

Гидрохлорид β-диэтиламиноэтилового эфира α, α-дифенилпропионовой кислоты.

$$(C_6H_5)_2C(CH_3)COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$$

$C_{21}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ *М. в.* 361,92

Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте, хлороформе, трудно — в ацетоне и бензоле, практически не растворим в эфире, т. пл. 161—165° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 105).

Апрофен — оригинальный отечественный препарат, активный холинолитик и спазмолитик [1]. Применяется при спазмах коронарных и периферических сосудов и спазмах органов брюшной полости.

Выпускается в таблетках по 0,025 г и ампулах по 1 мл 1% раствора (список Б).

Исходным веществом для получения апрофена является α, α-дифенилпропионовая кислота (V), которую синтезируют следующим образом [2]. При бензоиновой конденсации бензальдегида (I) в присутствии цианистого натрия образуется бензоин (II). Взаимодействие II с метилмагнийбромидом приводит к метилгидробензоину (III), который нагреванием с серной кислотой превращается в α, α-дифенилпропионовый альдегид (IV). При окислении IV получают кислоту V. Из V апрофен может быть синтезирован взаимодействием V и β-диэтиламиноэтилхлорида (VI) или реакцией натриевой соли V с гидрохлоридом β-диэтиламиноэтилхлорида [3, 4].

$$\underset{I}{C_6H_5CHO} \xrightarrow{NaCN} \underset{II}{C_6H_5CH(OH)COC_6H_5} \xrightarrow{CH_3MgBr}$$

$$\rightarrow \underset{III}{C_6H_5C(CH_3)(OH)CH(OH)C_6H_5} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{IV}{(C_6H_5)_2C(CH_3)CHO} \xrightarrow{KMnO_4}$$

$$\rightarrow \underset{V}{(C_6H_5)_2C(CH_3)COOH} \xrightarrow[VI]{ClCH_2CH_2N(C_2H_5)_2}$$

$$\rightarrow (C_6H_5)_2C(CH_3)COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$$

1. Бензоин (II). Смесь 3 кг (2,83 мол) I, 7,2 л этилового спирта, 5,6 л воды и 90 г 86% цианистого натрия нагревают в течение 1 часа до 84—86° и выдерживают при этой температуре 10 минут. Раствор охлаждают до 10—12°, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают сначала 1,5 л 50% спирта, а затем холодной водой (3×3 л). Получают 2,245 кг (75%) II, т. пл. 130—131°.

Последующие 3 опыта проводят на маточном растворе от предыдущей загрузки с добавлением I и цианистого натрия. Средний выход по 4 загрузкам 10,8 кг (90%).

2. Метилгидробензоин (III). Суспензию 0,485 кг магниевых стружек в 8,3 л безводного эфира нагревают до 30°. При этой температуре в реакционную массу пропускают ток бромистого метила, регулируя подачу газа таким образом, чтобы не происходило бурного кипения эфира. Расходуется 2,7—3 кг бромистого метила. Затем реакционную массу

кипятят 30—40 минут до полного растворения магниевых стружек, охлаждают до 7—8°, прибавляют в течение 1 часа 1,985 кг бензоина при температуре не выше 15—20°. После этого смесь кипятят 1 час, охлаждают до 15°, добавляют 3,3 л эфира и приливают при охлаждении ~6 л 17% соляной кислоты. Массу перемешивают 2 часа, отделяют эфирный слой, а водный экстрагируют эфиром. После отгонки эфира получают 2 кг III, т. пл. 93—96°. После перекристаллизации из водного спирта (1 : 1) — т. пл. III 102—103°. Получение III может быть осуществлено в анизоле вместо эфира.

3. α, α-Дифенилпропионовый альдегид (IV). Смесь 2 кг III и 16 л 20% серной кислоты нагревают в течение 1 часа до 96—98°, поддерживают эту температуру 2½ часа, охлаждают до 15° и экстрагируют дихлорэтаном (3×2,5 л). Дихлорэтановый экстракт упаривают в вакууме. Получают 2,02 кг IV, который без дополнительной очистки используется на следующей стадии, поскольку перегонка IV сопровождается частичным осмолением.

4. α, α-Дифенилпропионовая кислота (V). В смесь 7,25 л воды, 2,02 кг неочищенного IV и 0,8 кг карбоната натрия при 96—98° и перемешивании добавляют порциями в течение 2—2½ часов 2 кг марганцовокислого калия. Реакционную массу кипятят 30 минут, фильтруют и двуокись марганца промывают водой. Водный раствор экстрагируют дихлорэтаном (3×1,5 л), нейтрализуют по фенолфталеину, обесцвечивают 50 г угля и обрабатывают 1,6 л соляной кислоты. Выделившуюся V отфильтровывают, промывают холодной водой, высушивают и перекристаллизовывают из безводного изопропилового спирта (1 : 1,65). Получают 700—845 г (33—40% на II) V, т. пл. 171—173°.

5. Гидрохлорид β-диэтиламиноэтилового эфира α, α-ди-фенилпропионовой кислоты (VII). К раствору 0,7 кг (3,1 мол) V в 1 л безводного изопропилового спирта при 8—10° и размешивании приливают в течение 15—20 минут раствор 0,425 кг (3,1 мол) VI в 530 мл изопропилового спирта. Смесь кипятят 3 часа, оставляют на 6 часов, осадок отфильтровывают и маточный раствор упаривают. Остаток растворяют в 2,3 л воды, добавляют 640 мл 20% раствора едкого натра и экстрагируют этилацетатом (3×1 л). Экстракт сушат поташом, фильтруют и обрабатывают 0,7 л 17% спиртового раствора хлористого водорода (по конго). Осадок отфильтровывают, промывают безводным эфиром. Выход VII 0,812 кг.

К щелочному раствору после экстракции этилацетатом прибавляют по конго соляную кислоту (~0,4 л). Выделяется 0,132 кг V (17,5% от взятой в реакцию), т. пл. 171—172°. Выход апрофена на вошедшую в реакцию кислоту V 89,5%.

БЕНЗАЦИН

Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты.

$$(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2 \cdot HCl$$

$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot HCl$ М. в. 335,84

Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, трудно — в спирте, очень мало растворим в эфире, т. пл. 184—188° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 281-62 (1963, сб. 1, стр. 29).

Бензацин оказывает сильное холинолитическое действие, применяется в качестве спазмолитика при болезненных явлениях, связанных со

спазмами гладкой мускулатуры внутренних органов (наиболее эффективен при спастических колитах, холециститах, почечных и печеночных коликах, язвенных болезнях и др.), а также как успокаивающее средство при неврозах.

Выпускается в таблетках по 0,001 и 0,002 г (список А).

Синтез бензацина осуществляют взаимодействием бензиловой кислоты (I) с β-диметиламиноэтилхлоридом (II) в среде толуола [1].

Для отделения не вошедшей в реакцию кислоты I гидрохлорид III переводят в основание, из которого затем получают бензацин.

$$\underset{\text{I}}{(C_6H_5)_2C(OH)COOH} \xrightarrow[\text{II}]{ClCH_2CH_2N(CH_3)_2}$$

$$\rightarrow \underset{\text{III}}{(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2 \cdot HCl}$$

1. Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты (III). К смеси 980 г (4,3 мол) I и 5,2 л безводного толуола при 3—6° и перемешивании медленно приливают 705 г (6,55 мол) II, охлаждение прекращают, перемешивают еще 30 минут и затем кипятят 3 часа. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выдерживают 3 часа, выпавший осадок, представляющий собой смесь I и III, отфильтровывают и промывают 0,2 л безводного толуола. Суспензию осадка в 4 л воды обрабатывают при перемешивании 1,5 л 10% раствора едкого натра (до pH 9,0—10,0). Выпавшее в осадок основание бензацина (натриевая соль I остается в растворе) отфильтровывают, промывают водой и растворяют в 6 л этилацетата. Раствор сушат сульфатом натрия, фильтруют и при 10—12° и перемешивании обрабатывают ~400 мл 25% раствора хлористого водорода в абсолютном спирте. Оставляют на 3—5 часов при температуре 15°, отфильтровывают 650 г III, из этилацетатного раствора получают еще 130 г вещества, т. пл. 181—183°. Полученный бензацин (780 г) перекристаллизовывают из 2,5 л безводного спирта с прибавлением 40 г угля. Получают 702 г чистого III. Из спиртового раствора выделяют 60 г вещества, которые после кристаллизации дают дополнительно 28 г чистого III. Общий выход 730 г (50,6% на взятую в реакцию I и 67,8% на прореагировавшую I).

МЕТАЦИН

Йодметилат β-диметиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты.

$$[(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3]\overset{\ominus}{I}$$

$C_{19}H_{24}INO_3$ М. в. 441,30

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, трудно растворим в воде, бензоле, ацетоне, спирте и хлороформе, практически не растворим в эфире, т. пл. 193—195°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 413).

Метацин — оригинальный отечественный атропиноподобный препарат, может применяться как заменитель атропина, уступает атропину по мидриатическому действию, не повышает внутриглазное давление [1].

Выпускается в таблетках по 0,002 г и ампулах по 1 мл 0,1% раствора (список А).

Метацин (II) получают взаимодействием β-диметиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты (I) с йодистым метилом.

$$\underset{\text{I}}{(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2} \xrightarrow{CH_3I}$$

$$\rightarrow \underset{\text{II}}{[(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3]\overset{\ominus}{I}}$$

К раствору 0,202 кг (0,675 мол) I в 1,6 л безводного этилацетата прибавляют при перемешивании и температуре 18—20° 0,098 кг (0,69 мол) йодистого метила; смесь оставляют на 18 часов без доступа света. Выпавший II отфильтровывают и промывают этилацетатом (2×0,05 л). Получают 0,294 кг (99,3%) II, т. пл. 193—195°.

В связи с атропиноподобным действием следует избегать попадания метацина внутрь, на кожу и слизистые оболочки.

АМИЗИЛ

Гидрохлорид β-диэтиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты.

$$(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2\cdot HCl$$

$C_{20}H_{25}NO_2\cdot HCl$ М. в. 363,88

Синонимы: бенактизин, прокалм, суавитил.

Белый кристаллический порошок, растворим в воде, трудно — в спирте, очень мало растворим в эфире, т. пл. 175—179° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 741-62.

Амизил является активным холинолитиком. Блокирует периферические и центральные холинореактивные системы. Применяется при лечении нервно-психических заболеваний, сопровождающихся беспокойством, тревожным напряжением, страхом, расстройством сна, эффективен при болезни Паркинсона и паркинсонизме, а также при заболеваниях, сопровождающихся спазмами гладкой мускулатуры внутренних органов.

Выпускается в таблетках по 0,001—0,002 г (список А).

Синтез амизила (III) осуществляют взаимодействием диэтиламиноэтилхлорида (I) с бензиловой кислотой (II) в среде толуола [1].

$$\underset{\text{I}}{C_2H_5)_2NCH_2CH_2Cl} \xrightarrow{\underset{\text{II}}{(C_6H_5)_2C(OH)COOH}} \underset{\text{III}}{(C_6H_5)_2C(OH)COOCH_2CH_2(C_2H_5)_2\cdot HCl}$$

К раствору 490 г (2,15 мол) II в 2,7 л безводного толуола при перемешивании в течение 45 минут приливают 320 г (2,36 мол) безводного I, поддерживая температуру реакционной массы не выше 10—12°. После 20—30-минутной выдержки кипятят 4 часа, охлаждают до 15° и оставляют на 2—3 часа. Осадок отфильтровывают и промывают 0,2 л толуола. Получают 745 г неочищенного III, который перекристаллизовывают из 1,5 л этилового спирта с добавлением угля. Получают 650 г III.

Из маточного раствора выделяют дополнительно 30 г III. Общий выход III 680 г (87%).

ДИМЕДРОЛ

Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира бензгидрола.

$$(C_6H_5)_2CHOCH_2CH_2N(CH_3)_2\cdot HCl$$

$C_{17}H_{21}NO\cdot HCl$ М. в. 291,81

Синоним: дифенгидрамин гидрохлорид.

Белый мелкокристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде и спирте, мало растворим в хлороформе, не растворим в эфире и бензоле, т. пл. 166—170°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 254).

Димедрол — активный противогистаминный препарат, применяется при аллергических заболеваниях, а также как легкое снотворное.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,03, 0,05 и 0,1 г и ампулах *по 1 мл* 1% раствора (список *Б*).

Димедрол получают взаимодействием бензгидрола (I) и β-диметиламиноэтилхлорида в спиртовом растворе алкоголята натрия [1] или реакцией I и гидрохлорида β-диметиламиноэтилхлорида (II) в присутствии едкого натра с последующим превращением основания III в гидрохлорид — димедрол (IV) [2].

$$\underset{\text{I}}{(C_6H_5)_2CHOH}\xrightarrow[\text{II}]{ClCH_2CH_2N(CH_3)_2\cdot HCl}\underset{\text{III}}{(C_6H_5)_2CHOCH_2CH_2N(CH_3)_2}$$

$$\xrightarrow{HCl}\underset{\text{IV}}{(C_6H_5)_2CHOCH_2CH_2N(CH_3)_2\cdot HCl}$$

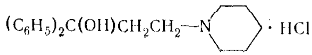
1. β-Диметиламиноэтиловый эфир бензгидрола (III). 1 кг (5,43 мол) I, 875 г (21,87 мол) измельченного едкого натра и 1,2 кг (8,41 мол) II смешивают при 70—90° в течение 40—50 минут. Реакционную массу перемешивают при 80° 4 часа, охлаждают до 30—40°, добавляют 1 л воды и 1 л бензола, перемешивают и бензольный слой отделяют от водного, который экстрагируют 150 мл бензола. Соединенные бензольные экстракты обрабатывают 15% соляной кислотой при температуре не выше 20° (300 мл) и промывают водой до нейтральной реакции. Воднокислый слой подщелачивают при охлаждении (20°) до pH 10,0—11,0 40% раствором едкого натра и экстрагируют 300 мл бензола. Экстракт сушат сульфатом натрия, бензол отгоняют, остаток перегоняют, т. кип. 150—156° (5 мм). Получают 1,08 кг (78% на I) III в виде светло-желтой маслянистой жидкости со специфическим запахом амина.

2. Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира бензгидрола (IV). I вариант. К 1,08 кг III при охлаждении и перемешивании прибавляют 673 мл 30% раствора хлористого водорода в безводном спирте до нейтральной реакции на лакмус. Затем прибавляют для полноты осаждения 1 л безводного эфира. Выделившийся IV отфильтровывают и промывают эфиром (~1 л). Получают 1,16 кг (88%) IV, т. пл. 167—168°.

II вариант. Раствор III в хлорбензоле (1 : 2) обрабатывают при перемешивании раствором хлористого водорода в безводном спирте. Процесс выделения димедрола контролируют потенциометрически.

РИДИНОЛ

Гидрохлорид 3-(N-пиперидино)-1,1-дифенилпропанола-1.



$C_{20}H_{25}NO \cdot HCl$ М. в. 331,89

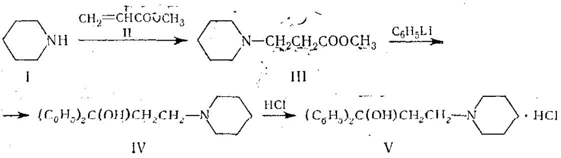
Белый мелкокристаллический порошок, плохо растворим в воде и спирте, практически не растворим в эфире, т. пл. 229—234° (разл.) (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 1047-67.

Ридинол по фармакологическому действию близок к циклодолу. Применяется при паркинсонизме, болезни Паркинсона и других заболеваниях экстрапирамидной системы.

Выпускается в таблетках по 0,001 и 0,005 г (список А).

Существует два способа получения ридинола. По одному из них при взаимодействии гидрохлорида пиперидина, пароформа и ацетофенона образуется β-пиперидиноэтилфенилкетон, который с фенилмагнийбромидом дает 1,1-дифенил-3-(N-пиперидино)-пропанол-1 (IV) [1, 2]. По второму методу при реакции пиперидина (I) с эфирами акриловой кислоты (II) возникает эфир β-(N-пиперидино)-пропионовой кислоты (III), дальнейшее взаимодействие III с фенилмагнийбромидом или фениллитием приводит к IV [3—5].



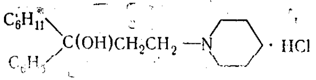
1. Метиловый эфир β-(N-пиперидино)-пропионовой кислоты (III). К 280 г (3,11 мол) 90,5% пиперидина (I) в течение 1 часа прибавляют 286 г (3,12 мол) 93% метилового эфира акриловой кислоты (II) и смесь кипятят 7 часов. Продукты реакции перегоняют в вакууме. Получают 425 г *(75,5%) III, т. кип. 81—83° (9 мм).*

2. Гидрохлорид 1,1-дифенил-3-(N-пиперидино)-пропанола-1 (V). К суспензии 84 г (12,1 мол) лития в 2,75 л безводного эфира при перемешивании в токе азота прибавляют в течение 4 часов раствор 1,018 кг (6,48 мол) бромбензола (т. кип. 154—156°) в 0,8 л эфира. Продолжают кипячение еще 4 часа, охлаждают до 25° и с помощью азота через грибок передавливают смесь. Не вошедший в реакцию литий промывают 0,4 л эфира. Получают 4,6 л эфирного раствора с содержанием *фениллития 11,2%. К этому раствору при перемешивании и температуре* 8—10° в течение 2 часов приливают 0,425 кг (2,48 мол) III. Реакционную массу кипятят 2½ часа, охлаждают до 5—8°, прибавляют 4 кг льда и 5 л воды и экстрагируют IV хлороформом (3 л). Объединенные экстракты (9 л) сушат 0,6 кг поташа, фильтруют и при 5—10° и перемешивании обрабатывают 350 мл 25% спиртового раствора хлористого

водорода до pH 4,0. Осадок ридинола отфильтровывают, промывают 0,5 л хлороформа и высушивают. Получают 0,705 кг вещества с т. пл. 220—222°, которое перекристаллизовывают из 4,5 л этанола с углем (100 г). Выход V с учетом выделенного из спиртовых растворов 0,645 кг (78% на III, 59% на I), т. пл. 229—234° (разл.) (в пределах 2°).

ЦИКЛОДОЛ

Гидрохлорид *DL*-1-фенил-1-циклогексил-3-(N-пиперидино)-пропанола-1.



$C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$ М. в. 337,94

Синонимы: тригексифенидилгидрохлорид, артан, паркан, паркинзан.

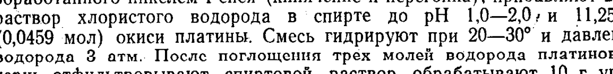
Белый мелкокристаллический порошок, мало растворим в воде, трудно — в спирте, растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире, т. пл. 250—252°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 221).

Циклодол — активный холинолитик, является одним из наиболее активных препаратов для лечения паркинсонизма и других заболеваний центральной нервной системы, сопровождающихся повышением мышечного тонуса.

Выпускается в таблетках по 0,001; 0,002 и 0,005 г (список А).

Циклодол (II) образуется при каталитическом восстановлении 1,1-дифенил-3-(N-пиперидино)-пропанола-1 (I) [1, 2]. Метод получения ридинола (I) описан в разделе «Ридинол».

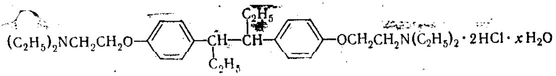


Гидрохлорид 1-фенил-1-циклогексил-3-(N-пиперидино)-пропанола-1 (II). К раствору 150 г (0,452 мол) I в 3,8 л безводного этилового спирта, обработанного никелем Ренея (кипячение и перегонка), прибавляют 25% раствор хлористого водорода в спирте до pH 1,0—2,0 и 11,25 г (0,0459 мол) окиси платины. Смесь гидрируют при 20—30° и давлении водорода 3 атм. После поглощения трех молей водорода платиновую чернь отфильтровывают, спиртовой раствор обрабатывают 10 г угля, упаривают до объема 0,6 л и перемешивают 4 часа при 5—7°. Циклодол отфильтровывают, промывают спиртом (2×50 мл) и сушат. Получают 132 г (86%) вещества с т. пл. 243—248° (в пределах 2°), которое очищают следующим образом. К раствору 100 г II в 300 мл воды приливают 400 мл хлороформа и постепенно при 20° прибавляют 25% раствор аммиака (~55 мл) до pH 9,0—10,0. Хлороформный слой отделяют, а водный слой экстрагируют хлороформом (2×50 мл). Объединенные хлороформные экстракты сушат поташом, фильтруют и отгоняют хлороформ в вакууме. Остаток (93 г) перекристаллизовывают из 370 мл безводного спирта. Выход 71 г (79,7%) основания циклодола, т. пл. 114—116°.

Для выделения гидрохлорида к раствору 71 г основания в 565 мл безводного спирта при 20—22° и перемешивании прибавляют 43 мл 20% раствора хлористого водорода в спирте до pH 1,0—2,0. Массу перемешивают при температуре 0—(+2)° в течение 4 часов, осадок отфильтровывают и промывают 90 мл охлажденного до 0—(+2)° спирта. Получают 69,5 г II, т. пл. 250—252°. Из спиртового раствора выделяют 6,5 г вещества, которое перекристаллизовывают из 65 мл безводного спирта. Получают 5,5 г II, т. пл. 250—252°. Общий выход циклодола 75 г (63,8% на I).

ДИЭТИФЕН *

Дигидрохлорид мезо-3, 4-ди-[*n*-(β-диэтиламиноэтокси)-фенил]-гексана.



$C_{30}H_{48}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot xH_2O$ М. в. 541,7 (безводный)

Синоним: коралгил.

Белый или белый со слегка кремовым оттенком мелкокристаллический порошок, легко растворим в воде, метиловом спирте, хлороформе, растворим в этиловом спирте, практически не растворим в ацетоне, эфире, бензоле, слегка гигроскопичен, т. пл. 223—229° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 2890-62.

Диэтифен расширяет коронарные сосуды. Применяется при хронической коронарной недостаточности, а также как дополнительное средство после купирования приступа стенокардии нитроглицерином или другими препаратами.

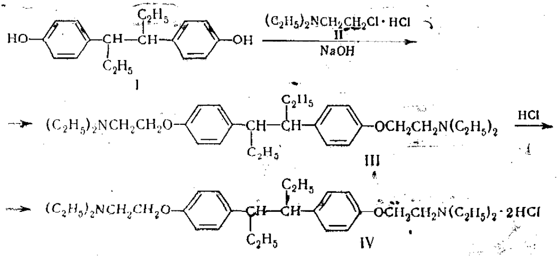
Выпускается в таблетках по 0,025 г и ампулах по 5 мл 0,2% раствора (список Б).

Основание диэтифена (III) можно получить взаимодействием синэстрола (I) с диэтиламиноэтилхлоридом (II) в присутствии этилата натрия [1, 2]. Однако для производственных целей более удобным оказалось проведение реакции I со II в спирте-ректификате в присутствии едких щелочей [3]. Для получения высокого выхода III необходимо применять 3,3-кратный избыток II, вводя в реакционную массу спиртовой раствор гидрохлорида II и спиртовой раствор едкого натра попеременно, порциями. Для получения фармакопейного диэтифена (IV) при синтезе III применяют петролейный эфир, который хорошо растворяет III и не растворяет побочные продукты реакции, в частности монодиэтиламиноэтиловый эфир синэстрола, присутствие которого в IV вызывает опалесценцию водных растворов. III переводят в диэтифен действием хлористого водорода в абсолютном изопропиловом спирте.

В связи с тем что исходным веществом в производстве диэтифена является синэстрол — биологически активное вещество, обладающее свойствами женского полового гормона, указанное производство относится к особо вредным.

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук М. И. Дороховой.



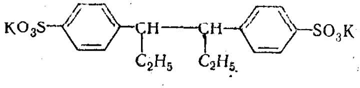
1. **Мезо-3, 4-ди-[n-(β-диэтиламиноэтокси)-фенил]-гексан (III).** Смешивают 11,2 л этилового спирта, 21 л спиртового раствора едкого натра, содержащего 1,76 кг (44,2 мол) едкого натра, и 6 кг (22 мол) синэстрола (I). При размешивании реакционную массу кипятят 30 минут и, не прекращая кипячения, прибавляют в течение $1^1/_2$ часов 12 л спиртового раствора II, содержащего 3,8 кг (22 мол) II. Реакционную массу кипятят 1 час и прибавляют попеременно по 3 л спиртового раствора, содержащего 0,245 кг едкого натра, и 1,8 л спиртового раствора, содержащего 0,55 кг II. Прибавление раствора едкого натра ведут 1—2 минуты, выдерживают 3 минуты и затем в течение 10 минут прибавляют порцию раствора II. Всего прибавляют по 16 порций раствора едкого натра и раствора II [48 л раствора, содержащего 3,92 кг (98 мол) едкого натра, и 28 л раствора, содержащего 8,8 кг (51 мол) II]. Одновременно с прибавлением каждой порции раствора щелочи и раствора II от реакционной массы отгоняют 2,5 л спирта. Всего за время прибавления реагентов (в течение ~4 часов) отгоняют 43—44 л спирта. После этого реакционную массу кипятят 2 часа при перемешивании, а затем отгоняют около 55 л спирта. Остатки спирта и воды отгоняют в вакууме. Остаток, содержащий III и хлористый натрий, охлаждают до 30—35° и перемешивают 30 минут с 52 л петролейного эфира. Реакционную массу охлаждают до 18—20° и перемешивают при этой температуре в течение 1 часа. Раствор III в петролейном эфире отфильтровывают от хлористого натрия и промывают последний 10 л петролейного эфира, присоединяя промывную жидкость к основному раствору. В том случае, если от реакционной массы была отогнана не вся вода, раствор III в петролейном эфире бывает мутным и при стоянии от него отслаивается водный слой. В этом случае водный слой отделяют, а раствор дополнительно фильтруют через слой угля. От совершенно прозрачного раствора отгоняют петролейный эфир, повышая температуру в конце отгонки до 80°. Остаток — основание диэтифена, представляющий собой густую сиропообразную массу, используют для получения IV.

2. **Дигидрохлорид мезо-3, 4-ди-[n-(β-диэтиламиноэтокси)-фенил]-гексана (IV).** К остатку после отгонки петролейного эфира на предыдущей стадии прибавляют 60 л абсолютного изопропилового спирта и растворяют при перемешивании 15—30 минут. Раствор охлаждают и прибавляют до кислой реакции по конго 8 л 25% раствора хлористого водорода в абсолютном изопропиловом спирте. Температура при этом повышается до 36—40°. Массу в течение 2—4 часов охлаждают до 3—5° и оставляют при этой температуре на 5 часов, периодически включая мешалку. Выделившийся IV фильтруют, промывают 10 л охлажденного до 8—10° абсолютного изопропилового спирта. Получают 15—16,5 кг IV,

содержащего 10,35 кг сухого продукта, который очищают перекристаллизацией из абсолютного изопропилового спирта в соотношении 1 : 6, считая на сухой продукт, с учетом спирта, содержащегося в пасте. При этом для обесцвечивания добавляют 0,5 кг угля. После фильтрации раствор охлаждают до комнатной температуры в течение 3—4 часов, затем до 3—5° в течение 2 часов и дают выдержку 5 часов при этой температуре. Осадок IV отфильтровывают и промывают 12 л охлажденного до 5° абсолютного изопропанола, сушат сначала при 40—50°, затем при 70—80° до содержания влаги не более 3%. Выход IV 8,4 кг (70% на I).

СИГЕТИН

Дикалиевая соль мезо-3, 4-ди-(*п*-сульфофенил)-гексана.



$C_{18}H_{20}K_2O_6S_2$ М. в. 474,7

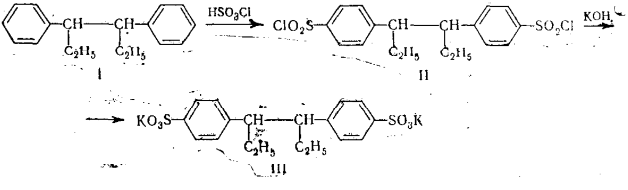
Белый кристаллический порошок, без запаха, трудно растворим в холодной воде, легко — в горячей, не растворим в спирте, эфире, ацетоне, на воздухе присоединяет 2 молекулы воды.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются *МРТУ 42 № 329-62 (1963*, сб. *1*, стр. *295)*.

Сигетин — оригинальный отечественный препарат со слабым эстрогенным действием, применяется в акушерской практике при слабости родовой деятельности, внутриутробной асфиксии плода, нарушениях овариально-менструального цикла.

Выпускается в таблетках по 0,05 и 0,1 г и ампулах по 2 мл 1% раствора (список Б).

Исходным продуктом в синтезе сигетина является мезо-3, 4-дифенилгексан (I) [1, 2]. При взаимодействии I с хлорсульфоновой кислотой получают мезо-3, 4-ди-(*п*-хлорсульфофенил)-гексан (II). При кипячении II с водным раствором едкого кали образуется сигетин (III).



1. Мезо-3, 4-ди-(*п*-хлорсульфофенил)-гексан (II). К смеси 112 мл безводного дихлорэтана и 33 мл хлорсульфоновой кислоты при перемешивании прибавляют при *15—20° за 30 минут 15 г I и оставляют при* 20—25° на 3 часа. Затем при перемешивании вносят небольшими порциями 150 г льда, образующийся осадок отфильтровывают, промывают водой и дихлорэтаном. Получают 24 г (87%) II.

2. Дикалиевая соль мезо-3, 4-ди-(*п*-сульфофенил)-гексана (III). Смесь 24 г II, 370 мл дистиллированной воды и 15,4 г едкого кали кипя-

тят 5 часов, следя за тем, чтобы pH был все время не ниже 8,0. (В случае необходимости добавляют 0,1—0,2 г едкого кали.) По окончании реакции к раствору приливают разбавленную соляную кислоту до pH 7,0, кипятят 20 минут с углем (2 г) и фильтруют. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и промывают дистиллированной водой. Получают 22 г (84%) III.

ХЛОРТРИАНИЗЕН

1, 1, 2-(*п*-Трианизил)-2-хлорэтилен.

$$(п\text{-}CH_3OC_6H_4)_2C = C(Cl)C_6H_4OCH_3\text{-}п$$

$C_{23}H_{21}ClO_3$ М. в. 380,88

Белый кристаллический порошок, без запаха, растворим в эфире и хлороформе, трудно растворим в этиловом и метиловом спиртах, т. пл. 113—117°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 191).

Хлортрианизен — синтетический эстрогенный препарат, применяется при раке предстательной железы, эффективен при приеме внутрь, мало токсичен.

Выпускается в таблетках по 0,012 г (список Б).

Хлортрианизен (IV) можно получать, используя в качестве исходных веществ дезоксианизоин [1], 4, 4′-диметоксибензофенон [2], *п*-метокси-α, α-ди-*п*-анизилацетофенон [3] или более доступный ω-хлор-*п*-метоксиацетофенон (I) [3, 4]. Наиболее удобным для промышленного получения хлортриазена является метод, основанный на использовании I. При взаимодействии I с магнийброманизолом образуется 1, 1, 2-*п*-трианизил-этанол (II), который дегидратируют в 1, 1, 2-*п*-трианизилэтилен (III). Последний хлорированием превращают в IV.

$$\underset{\text{I}}{п\text{-}CH_3OC_6H_4COCH_2C_6H_4OCH_3\text{-}п} \xrightarrow{CH_3OC_6H_4MgBr}$$

$$\rightarrow \underset{\text{II}}{(п\text{-}CH_3CC_6H_4)_2C(OH)CH_2C_6H_4OCH_3\text{-}п} \xrightarrow{H_3PO_4}$$

$$\rightarrow \underset{\text{III}}{(п\text{-}CH_3CC_6H_4)_2C = CHC_6H_4CCH_3\text{-}п} \xrightarrow{Cl_2}$$

$$\rightarrow \underset{\text{IV}}{(п\text{-}CH_3OC_6H_4)_2C = C(Cl)C_6H_4OCH_3\text{-}п}$$

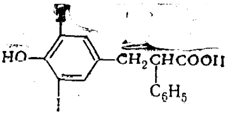
1. 1, 1, 2-(*п*-Трианизил)-этанол (II). К раствору магнийброманизола в эфире, полученному из 19,2 кг магния, 0,148 г *п*-броманизола и 700 мл безводного эфира прибавляют при 0° и перемешивании раствор 38 г I в 400 мл бензола. Оставляют реакционную смесь на 2 часа при 0°, затем кипятят 2 часа и выливают на смесь льда и 50 г хлористого аммония. Эфирно-бензольный раствор отделяют, а водный слой экстрагируют бензолом. Объединенные экстракты промывают водой, эфир и бензол отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из 250 мл спирта. Получают 48,8 г (65%) II, т. пл. 128—130°.

2. **1, 1, 2-(*п*-Трианизил)-этилен (III).** К 0,105 кг II прибавляют 130 мл ортофосфорной кислоты, нагревают $1^1/_2$ часа при 105° и $1^1/_2$ часа при 115°. Реакционную массу смешивают со льдом и извлекают III хлороформом. Хлороформный экстракт промывают водой, раствором бикарбоната натрия, снова водой, сушат и хлороформ отгоняют. Остаток растворяют в 800 мл безводного эфира и оставляют на ночь при 0—(+5)°. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Выход III 96,5 г (96%), т. пл. 100—101°.

3. **1, 1, 2-(*п*-Трианизил)-2-хлорэтилен (IV).** К раствору 0,1 кг III в 400 мл четыреххлористого углерода прибавляют в течение $1^1/_2$—2 часов раствор 24,5 г хлора в 400 мл четыреххлористого углерода, затем растворитель отгоняют, остаток растворяют в 4 л метанола и оставляют на 12 часов при 0—(+5)°. Осадок IV отфильтровывают, промывают метанолом и сушат на воздухе. Получают 86,5 г (78,5%) III, т. пл. 114—116°.

БИЛИТРАСТ

β-(3,5-Дийод-4-оксифенил)-α-фенилпропионовая кислота.



$C_{15}H_{12}I_2O_3$ **М. в. 494,1**

Синоним: фениодол.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком легкий аморфный порошок, без запаха и вкуса, не растворим в воде, легко растворим в спирте, т. пл. 158—162°.

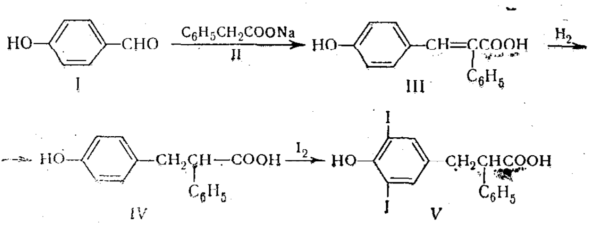
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 138).

Билитраст — рентгеноконтрастное средство, применяется для рентгенологического исследования желчного пузыря и желчных путей.

Выпускается в виде порошка.

Синтез билитраста может быть осуществлен из анисового альдегида или *п*-оксибензальдегида (I) [1, 2]. Оба соединения конденсируют с фенилацетатом натрия (II) в присутствии уксусного ангидрида, при этом образуются β-[4-метокси(окси)фенил]-α-фенилакриловые кислоты (оксикислота III), которые в виде натриевых солей гидрируют до соответствующих замещенных пропионовых кислот. В случае 4-метоксипроизводного осуществляют деметилирование с помощью 48% бромистоводородной и ледяной уксусной кислот. Последним этапом синтеза является йодирование β-(4-оксифенил)-α-фенилпропионовой кислоты (IV) с помощью хлористого йода или йодом в присутствии аммиака до β-(3,5-дийод-4-оксифенил)-α-фенилпропионовой кислоты — билитраста (V) [3]. Более предпочтительной является схема, где в качестве исходного вещества служит *п*-оксибензальдегид.

1. **β-(4-Оксифенил)-α-фенилакриловая кислота (III).** Смесь 47 г (0,38 мол) I, 70 г (0,43 мол) II и 230 мл уксусного ангидрида нагревают 17 часов при 170—180° и выливают в 1 л холодной воды. Выпавшее масло несколько раз промывают водой и нагревают вместе с 470 мл воды, 47 г едкого натра и 70 мл спирта 1 час при 80—90°. Нерастворив-



шийся осадок отфильтровывают, а фильтрат подкисляют соляной кислотой (pH 1,0—2,0). Осадок отфильтровывают, промывают водой. Получают 132 г кислоты III, которую растворяют в смеси 1 л воды и 75 г бикарбоната натрия, нагревают 1 час с углем при 60°, фильтруют и подкисляют соляной кислотой. Получают 65 г (70%) III, т. пл. 218°.

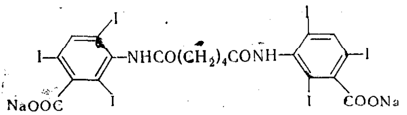
2. β-(4-Оксифенил)-α-фенилпропионовая кислота (IV). Смесь 40 г III, 8 г едкого натра, 100 мл воды, 50 мл спирта и 8 г никеля Ренея гидрируют при 20° и давлении водорода 2—3 атм. в течение 6 часов. Раствор фильтруют, фильтрат разбавляют водой до 700 мл и подкисляют при перемешивании соляной кислотой (d 1,19). Выпавшую IV отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 37,8 г (93%) IV, т. пл. 170—175°.

3. β-(3,5-Дийод-4-оксифенил)-α-фенилпропионовая кислота (V). а) Йодирование йодом в присутствии водного аммиака. К 86,5 г 25% аммиака, 230 мл воды, 70 г (0,289 мол) IV прибавляют при перемешивании в течение $1^1/_2$ часов 0,147 кг (0,586 мол) измельченного в порошок кристаллического йода. Одновременно прибавляют по каплям 15 мл 25% аммиака. Перемешивают при 20° еще 6 часов, затем добавляют 80—100 г 35% раствора едкого натра, разбавляют 1 л воды и фильтруют от нерастворимых примесей. Фильтрат при перемешивании и охлаждении (температура не выше 20°) приливают к 300 г 20% серной кислоты. Перемешивают еще 1—2 часа, выделившуюся V отфильтровывают, промывают, смешивают с 80 мл воды, прибавляют 40 мл 45% раствора едкого натра до pH ~9,0—10,0, разбавляют 300 мл воды и нагревают до 45°. В раствор вносят 200 г хлористого натрия, охлаждают до 10—15°. Выделившуюся натриевую соль отфильтровывают, промывают 160 мл 25% раствора поваренной соли, размешивают с 200 мл 25% раствора поваренной соли, снова отфильтровывают, промывают 100 мл раствора поваренной соли и хорошо отжимают. Затем натриевую соль промывают спиртом (2×40 мл) и 10—15 мл эфира. Сухую соль растворяют в 1 л воды при 45°, раствор обесцвечивают углем и выливают в 200 мл 17% соляной кислоты. Выпавшую V отфильтровывают, промывают и сушат. Получают 95—98 г (69—71%) V, т. пл. 159—160°.

б) Йодирование хлористым йодом. Раствор 25 г (0,1 мол) IV в смеси 625 мл ледяной уксусной кислоты, 1,15 л воды и 100 мл концентрированной соляной кислоты нагревают до 100° и прибавляют в течение 2 минут при размешивании раствор 36 г (0,22 мол) хлористого йода в 50 мл 18% соляной кислоты. Продолжают нагревание еще 20 минут. Затем приливают 1,5 л воды, охлаждают при перемешивании, отфильтровывают кристаллический продукт, промывают холодной водой и сушат. Получают 47—48 г V. Очистку последнего производят по способу, описанному выше.

БИЛИГНОСТ

Динатриевая соль бис-(3-карбокси-2, 4, 6-трийоданилида) адипиновой кислоты.



$C_{20}H_{12}I_6N_2O_6Na_2$ М. в. 1183,84

Синонимы: адипиодон, билиграфин.

Билигност-кислота [бис-(3-карбокси-2, 4, 6-трийоданилид) адипиновой кислоты] — белый или почти белый мелкокристаллический порошок, практически не растворим в воде, спирте, эфире, хлороформе и кислотах, легко растворим в едких щелочах и аммиаке, т. пл. 290—295° (в пределах 2°).

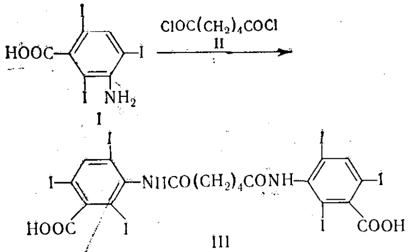
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 134).

Билигност — рентгеноконтрастное средство, применяется для рентгенографии желчных путей и желчного пузыря.

Выпускается в ампулах по 2; 10 и 20 мл 20% раствора динатриевой соли.

Билигност 50% (синоним: холамбрин) выпускается в виде метилглюкозаминовой соли в ампулах по 1 и 20 мл.

Билигност-кислоту (III) получают взаимодействием дихлорангидрида адипиновой кислоты (II) с 2, 4, 6-трийод-3-аминобензойной кислотой (I) в среде безводного хлорбензола [1]. I является также полупродуктом в синтезе трийотраста (см. стр. 108).

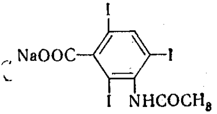


Бис-(2, 4, 6-трийод-3-карбоксианилид) адипиновой кислоты (III). К раствору 42,5 г (0,082 мол) I в 250 мл безводного хлорбензола при кипении в течение 30 минут прибавляют раствор 7,55 г (0,041 мол) II в 30 мл хлорбензола и кипятят при перемешивании $2^1/_2$ часа. Выпавшую

при охлаждении III отфильтровывают, промывают хлорбензолом (2×25 мл) и метиловым спиртом (2×30 мл), суспендируют в воде и растворяют при 50° прибавлением 20% раствора едкого натра до pH 8,0—9,0. Раствор (200 мл) обрабатывают 1—2 г угля и 1—2 г сульфита натрия при 50° с перемешиванием в течение 20 минут и фильтруют. К фильтрату прибавляют 50 г поваренной соли при 50°, охлаждают самопроизвольно 5—6 часов, затем охлаждают до 5° и фильтруют. Осадок динатриевой соли III промывают холодным насыщенным раствором поваренной соли (2×25 мл), тщательно отжимают и растворяют при 50—60° в 500 мл воды. Водный раствор перемешивают 15 минут при 60° с 3 г угля и 2 г сульфита натрия, фильтруют и при перемешивании обрабатывают 16—17 мл 17% соляной кислоты (по конго). Охлаждают массу до 10°, фильтруют кислоту III, промывают водой и вновь повторяют очистку III переводом через динатриевую соль. Пасту III перемешивают с 60 мл метанола, осадок фильтруют, промывают метанолом и сушат. Выход III 37,5 г (80%), т. пл. 291—293° (разл.).

ТРИЙОТРАСТ

Натриевая соль 2, 4, 6-трийод-3-ацетаминобензойной кислоты. Наряду с водными растворами натриевой соли выпускается трийотраст-кислота.



$C_9H_5I_3NO_3Na$ М. в. 578,9

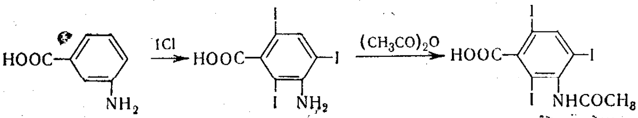
Синонимы: урокон, натрий ацетризоат.

Трийотраст-кислота — порошок белого цвета, растворим в спирте при нагревании, практически не растворим в воде и эфире, растворим в щелочных реагентах с образованием солей, т. пл. 265—280° (разл.) (в пределах 3°). На свету разлагается, поэтому хранить его следует в банках оранжевого стекла в темноте.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются ВТУ № 2579-59.

Трийотраст — рентгеноконтрастное средство, применяется при рентгенологических исследованиях почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря, кровеносных сосудов и сердца.

Выпускается в ампулах по 2 и 10 мл 30%, 50% и 70% раствора, по 20 мл 50% и 70% раствора.



I II III

Трийотраст-кислота (III) образуется при йодировании *м*-аминобензойной кислоты (I) хлористым йодом и последующем ацетилировании трийодаминобензойной кислоты (II) уксусным ангидридом [1—4].

1. 2, 4, 6-Трийод-3-аминобензойная кислота (II). Смесь 2,2 кг (13,54 мол) хлористого йода, 2,93 л концентрированной соляной кислоты и 7,8 л воды нагревают до 60°, после чего приливают раствор 0,508 кг (3,7 мол) *м*-аминобензойной кислоты в 5,2 л 2,5% раствора соляной кислоты и продолжают перемешивание при 60° 3 часа. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и осадок промывают водой до отсутствия кислой реакции (по конго). Затем II перемешивают с 2 л раствора бисульфита натрия (1 : 10), снова фильтруют, промывают водой и растворяют в 15,5 л 2,5% раствора едкого натра при перемешивании и нагревании до 60—70°. Горячий раствор натриевой соли трийодаминобензойной кислоты фильтруют и вновь нагревают при 60—70° и перемешивании с 3,5 кг хлористого натрия до растворения. Раствор охлаждают до 3—5° и оставляют при этой температуре на 3 часа. Выпавшую натриевую соль отфильтровывают, растворяют при 50—60° и перемешивании в 15 л воды, обрабатывают 40 г угля, фильтруют и из фильтрата осаждают II прибавлением 15% соляной кислоты (по конго). Массу охлаждают, выпавшую II отфильтровывают и влажную кислоту II перекристаллизовывают из 25—30 л 55% этилового спирта с углем (30 г). Получают 1,145 кг (60%) II, т. пл. 194—195°.

Более удобным является способ получения II, основанный на применении нейтрального комплекса KCl • ICl для йодирования I. К 4 л воды прибавляют 60 мл концентрированной соляной кислоты и 68,5 г I; раствор обрабатывают при 80° углем, фильтруют, охлаждают до 20° и при перемешивании прибавляют 800 мл 2 н. раствора комплекса KCl • ICl. После перемешивания в течение 3 часов при 60° раствор охлаждают. Выпавшую II отфильтровывают, промывают водой, суспендируют в воде и растворяют прибавлением 20% раствора едкого натра при 60°. К раствору прибавляют 2—3 г сульфита натрия и уголь, нагревают 20 минут при 60°, фильтруют, прибавляют 250 г хлористого натрия и оставляют для кристаллизации на ночь. Охлаждают до 5°, выпавшие кристаллы натриевой соли отфильтровывают, промывают холодным насыщенным раствором хлористого натрия, отжимают, растворяют в 750 мл воды при 60°, обрабатывают сульфитом натрия и углем, оставляют на ночь для кристаллизации.

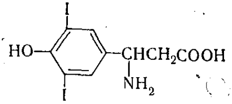
Натриевую соль растворяют в 4 л воды, обрабатывают сульфитом натрия и углем, осаждают II 15% соляной кислотой. Кристаллы II отфильтровывают, тщательно промывают и сушат при 70°. Получают 196 г (76%) II, т. пл. 194—195° (разл.).

2. 2, 4, 6-Трийод-3-ацетиламинобензойная кислота — трийотраст-кислота (III). К 1 кг (1, 94 мол) II и 1,1 л (11,43 мол) уксусного ангидрида при 60° прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты. При этом температура поднимается до 90°. Реакционную массу нагревают при 105—110° 2 часа, охлаждают до 15—20° и выпавшую III отфильтровывают.

От маточного раствора отгоняют смесь уксусного ангидрида и уксусной кислоты, этим отгоном несколько раз промывают осадок, затем отмывают его 3 л воды. Полученную пасту III растворяют в 10 л 2,5% водного раствора аммиака, раствор нагревают при кипении с 30 г угля, фильтруют и осаждают III 18% соляной кислотой (по конго). Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0,94 кг (86,8%) трийотраста-кислоты, т. пл. 265—280° (разл.) (в пределах 3°).

БЕТАЗИН *

DL-β-Амино-β-(3,5-дийод-4-оксифенил)-пропионовая кислота.



$C_9H_9I_2NO_3$ М. в. 433,0

Кристаллический белый или кремоватый порошок, легко растворим в растворах щелочей, не растворим в холодной и горячей воде, т. пл. 178—182°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 131).

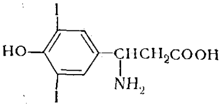
Бетазин — оригинальный отечественный препарат, обладающий антитиреоидной активностью [1]. Применяется вместе с метилтиоурацилом или другими антитиреоидными препаратами для уменьшения их «зобогенного» действия, а также при легких и средних формах гипертиреоза. При добавке к основному рациону содействует повышению эффективности откорма свиней.

Выпускают в таблетках по 0,05 г (список Б).

Бетазин (V) получают йодированием β-(4-оксифенил)-β-аланина (β-тирозина) (IV) [2]. Последний был синтезирован из *п*-кумаровой кислоты и гидроксиламина [3], но лучшие результаты дает конденсация анисового альдегида (I) с малоновой кислотой (II) в присутствии ацетата аммония, омыление образующегося β-(4-метоксифенил)-β-аланина (III) бромистоводородной кислотой и йодирование IV хлористым йодом с последующим выделением V из его гидрохлорида [4—7]. В качестве побочного продукта реакции при взаимодействии I и II образуется *п*-метоксикоричная кислота.

$$\underset{\text{I}}{п\text{-}CH_3OC_6H_4CHO} \xrightarrow{\underset{\text{II}}{HOOCCH_2COOH}} \begin{cases} \underset{\text{VI}}{п\text{-}CH_3OC_6H_4CH=CHCOOH} \\ \underset{\text{III}}{п\text{-}CH_3OC_6H_4CH(NH_2)CH_2COOH} \rightarrow \end{cases}$$

$$\xrightarrow{HBr} \underset{\text{IV}}{п\text{-}HOC_6H_4CH(NH_2)CH_2COOH} \xrightarrow[\text{б) } CH_3COONa]{\text{а) } ICl}$$



V

1. **β-(4-Метоксифенил)-β-аланин (III).** 1 кг (7,36 мол) I, 1,32 кг (14,5 мол) ацетата аммония, 865 г (8,32 мол) II и 4 л бутилового спирта

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Л. М. Морозовской.

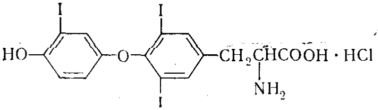
кипятят при перемешивании 4 часа. Горячую массу фильтруют, осадок III промывают 1,5 л горячего бутанола и 1 л этанола. Получают 775 г (54,2%) III, т. пл. 216—218° (разл.).

2. β-(4-Оксифенил)-β-аланин-(β-тирозин) (IV). 500 г (2,56 мол) III и 5,2 кг бромистоводородной кислоты кипятят 4 часа. Горячий раствор обрабатывают углем (25 г), фильтруют и упаривают в вакууме при 80—90° до образования осадка. Массу охлаждают и осадок отфильтровывают, а маточный раствор упаривают с целью выделения дополнительного количества IV. Получают 750 г гидробромида, который растворяют при 50—60° в 750 мл воды и добавляют при перемешивании ~300 мл 40% раствора едкого натра до pH 8,0. Выпадает осадок IV. Прибавлением нескольких капель уксусной кислоты доводят массу до pH 5,0, охлаждают до 7—8°, осадок отфильтровывают и промывают охлажденным раствором 50% спирта (1,25 л). Получают 310 г IV (66,5%), т. пл. 170—171° (разл.).

3. β-(3,5-Дийод-4-оксифенил)-β-аланин (V). 300 г (1,48 мол) IV, 1,5 л воды и 180 мл концентрированной соляной кислоты нагревают при перемешивании до 60°, прибавляют в течение 30 минут раствор 565 г (3,48 мол) хлористого йода в 380 мл 20% соляной кислоты и размешивают 2 часа. Массу охлаждают до 8—10° и отфильтровывают гидрохлорид V (850 г). Его растворяют в 8,5 л воды и нагревают до 50—60°, перемешивают 10—15 минут с 5—6 мл бисульфита натрия и 40—50 г угля и горячим фильтруют. Фильтрат нагревают до 70° и приливают 20—25% раствор ацетата натрия до исчезновения кислой реакции по конго. Выпавший V отфильтровывают и промывают водой. Получают 605 г (84,5%) V, т. пл. 178—182°.

ЛИОТИРОНИН ГИДРОХЛОРИД *

Гидрохлорид *L*(+)-β-[3, 5-дийод-4-(4′-окси-3′-йодфенокси)-фенил]-аланина.



$C_{15}H_{12}I_3NO_4 \cdot HCl$ **М. в. 687,47**

Бесцветный кристаллический порошок, не растворим в холодной и горячей воде, растворим в спирте, т. пл. 202—203° (разл.); $[\alpha]_D^{29,5}$ +21,5° (4,75% раствор в смеси 1 н. HCl и спирта 1 : 2).

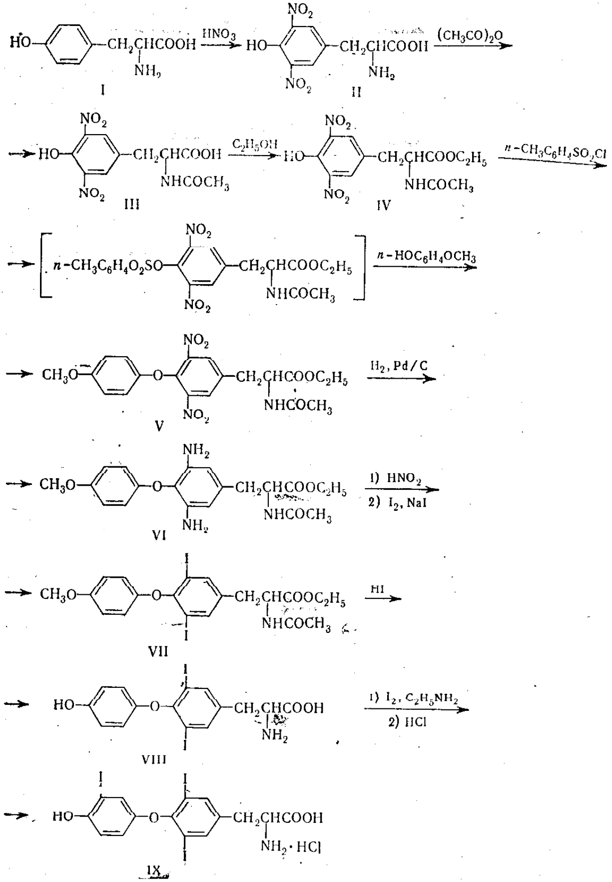
Применяется лиотиронин гидрохлорид при недостаточной функции щитовидной железы, а также в случаях острого опьянения.

Выпускается в таблетках по 0,005; 0,01 и 0,025 мг (список Б).

Исходным веществом в синтезе лиотиронина гидрохлорида (IX) является *L*-тирозин (I), который нитруют в *L*-3,5-динитротирозин (II) [1—3]. II ацетилируют и полученный *L*-N-ацетил-3,5-динитротирозин (III) этерифицируют. Этиловый эфир *L*-N-ацетил-3,5-динитротирозина (IV) тозилируют и образующийся этиловый эфир *L*-N-ацетил-β-[3,5-динитро-4-(4′-толуолсульфонилокси)-фенил]-аланина без выделения под-

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Л. М. Морозовской.

вергают взаимодействию с монометиловым эфиром гидрохинона [4], получая этиловый эфир *L*-N-ацетил-β-[3,5-динитро-4-(4′-метоксифенокси)-фенил]-аланина (V). Соединение V гидрируют до этилового эфира *L*-N-ацетил-β-[(3,5-диамино-4-(4′-метоксифенокси)-фенил]-аланина (VI), который через соответствующее диазосоединение переводят в этиловый эфир *L*-N-ацетил-β-[3,5-дийод-4-(4′-метоксифенокси)-фенил]-аланина (VII). Последний подвергают деметилированию кипячением с йодистоводородной кислотой и *L*-3,5-дийодтиронин (VIII) йодируют раствором йода в йодистом калии в среде этиламина до IX.



1. **L-3,5-Динитротирозин (II).** К охлажденной до —5° смеси 75 г (0,414 мол) I в 0,527 кг (5,66 мол) 93% серной кислоты прибавляют по каплям в течение 90 минут 113,8 г азотной кислоты (d 1,42). Массу перемешивают еще 15 минут при 0°, разлагают 1,5 кг льда, добавляют при перемешивании и температуре 20° раствор 0,3 кг едкого натра в 750 мл воды, оставляют на 1 час и отфильтровывают II, который промывают 50% водным метанолом. Выход 92,2 г (82%).

2. **L-N-Ацетил-3,5-динитротирозин (III).** К смеси 92,2 г (0,34 мол) II и 740 мл 2 н. водного раствора едкого натра приливают в течение 30 минут при 15—17° 51 г (0,5 мол) уксусного ангидрида. Массу перемешивают 1 час при комнатной температуре и 30 минут при 40°, добавляют уголь, раствор фильтруют, охлаждают до 20° и приливают разбавленную соляную кислоту (1 : 1) до pH 1,0—2,0. III отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 75,9 г (71,5%), т. пл. 186—188°, $[\alpha]_D^{8}+12,2°$ (с 1,15, диоксан).

3. **Этиловый эфир L-N-ацетил-3,5-динитротирозина (IV).** Смесь 75,9 г (0,24 мол) III, 380 мл бензола, 5,35 г (0,02 мол) *п*-толуолсульфокислоты и 53,5 мл безводного спирта кипятят 3—4 часа с азеотропной отгонкой воды. Раствор охлаждают и извлекают IV 3—4-кратной обработкой 2 н. раствором соды (по 100 мл). Содовые экстракты подкисляют разбавленной (1 : 1) соляной кислотой до pH 1,0—2,0, IV отфильтровывают, промывают водой и сушат. Вещество очищают высаживанием петролейным эфиром (100 мл) из этилацетатного раствора (100 мл). Получают 71 г (89%), т. пл. 123—125°, $[\alpha]_D^{23}$—6,75 (с 6,2, диоксан).

4. **Этиловый эфир L-N-ацетил-β-[3,5-динитро-4-(4′-метоксифенокси)-фенил]-аланина (V).** 71 г (0,208 мол) IV, 44 г (0,23 мол) *п*-толуолсульфохлорида и 180 мл безводного пиридина нагревают 30 минут при 70°, добавляют 38,8 г (0,313 мол) метилового эфира гидрохинона, кипятят 1 час. Смесь охлаждают до 20—22°, выливают при размешивании и охлаждении льдом в 1,2 л 2 н. раствора соляной кислоты и V экстрагируют хлористым метиленом (4×200 мл). Экстракт промывают 2 н. раствором соляной кислоты, водой, 2 н. раствором едкого натра (5×150 мл) и вновь водой до pH 7,0 (в промывных водах), сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из 120 мл спирта. Получают 64 г (69%) V.

5. **Этиловый эфир L-N-ацетил-β-[3,5-диамино-4-(4′-метоксифенокси)-фенил]-аланина (VI).** Раствор 30 г (0,067 мол) V в 250 мл метанола гидрируют в присутствии 3 г палладия на угле при комнатной температуре и начальном давлении 80 атм. в течение 5—6 часов. Катализатор отфильтровывают и раствор VI упаривают в вакууме в токе азота. Остаток кристаллизуют из спирта (30 мл). Выход VI 17,9 г (68,8%), т. пл. 70—80°.

6. **Этиловый эфир L-N-ацетил-β-[3,5-дийод-4-(4′-метоксифенокси)-фенил]-аланина (VII).**

а) Получение диазосоединения. К охлажденным до 10—15° 62,5 г (0,595 мол) серной кислоты прибавляют при температуре не выше 20° 7,5 г (0,11 мол) нитрита натрия, смесь охлаждают до 5—10° и постепенно приливают 56,7 г 98% уксусной кислоты при температуре не выше 20°.

Одновременно 17 г (0,044 мол) VI растворяют в 35,8 г ледяной уксусной кислоты и при охлаждении (температура <20°) с помешиванием постепенно приливают 31,2 г концентрированной серной кислоты. Раствор VI в течение 2 часов при 3—0° прибавляют к раствору нитрозилсерной кислоты и реакционную массу при этой температуре перемешивают еще 1 час.

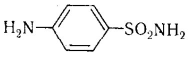
б) Получение дийодсоединения (VII). К раствору 34 г йодистого натрия и 29 г мелкорастертого кристаллического йода в 500 мл воды добавляют 4,3 г мочевины и 110 мл хлороформа, нагревают до 40° и приливают в течение 1—2 минут раствор диазосоли. Размешивают при 40° 1 час, прибавляют 5 г безводного сульфита натрия и через 5 минут отделяют хлороформный слой от водного. VII экстрагируют из водного раствора хлороформом (3×70 мл). Хлороформные вытяжки промывают водным раствором сульфита натрия, водой и сушат сульфатом магния. Хлороформ отгоняют, остаток перекристаллизовывают из 25 мл спирта. Получают 15,2 г (57%) VII.

7. *L*-3,5-Дийодтиронин (VIII). 10 г (0,0164 мол) VII, 34 г 57% йодистоводородной кислоты и 21 г ледяной уксусной кислоты кипятят 4 часа, упаривают в вакууме при 98°. Гидройодид VIII растворяют в 70 мл горячего спирта, к кипящему раствору приливают водный насыщенный раствор уксуснокислого натрия до исчезновения кислой реакции по конго, охлаждают, VIII отфильтровывают, промывают водой и очищают растворением в кипящем спирте (85 мл) с 1—2 мл концентрированной соляной кислоты и осаждением насыщенным водным раствором ацетата натрия. Выход VIII 6,9 г (80%), т. пл. 249—250° (разл.), $[\alpha]_D^{22}+26$ (с 1,06; 1 н. раствор соляной кислоты: этанол 1 : 2).

8. Гидрохлорид *L*-β-[3,5-дийод-4-(4′-окси-3′-йодфенокси)-фенил]-аланина (IX). К раствору 2 г (0,0038 мол) VIII в 60 мл 33% водного раствора этиламина при 10° и перемешивании приливают в течение 20 минут раствор 0,8 г йода (0,0063 мол) в 20 мл насыщенного раствора йодистого калия (10 г). После 10 минут размешивания прибавляют по каплям 25 мл ледяной уксусной кислоты до pH 5,0—6,0. Температура при этом поднимается до 35—40°. Раствор охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают водой. Полученные 2,2 г *L*-3, 5, 3′-трийодтиронина растворяют при кипении в 600 мл 2 н. соляной кислоты, горячий раствор отфильтровывают и при перемешивании добавляют 2 н. раствор едкого натра, не доводя реакцию до щелочной. Для снятия избыточной кислоты прибавляют несколько капель насыщенного раствора ацетата натрия. Раствор охлаждают до 4—5°, осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 1 л 2 н. водного раствора соляной кислоты. Сушат над пятиокисью фосфора при 100° и остаточном давлении 2—3 мм. Получают 1,4 г (53,8%) IX, т. пл. 202—203°.

СТРЕПТОЦИД БЕЛЫЙ

п-Аминобензолсульфамид.



$C_6H_8N_2O_2S$ М. в. 172,21

Синоним: сульфаниламид.

Белый кристаллический порошок, без запаха, практически не растворим в эфире и хлороформе, плохо растворим в воде и спирте, хорошо — в кипящей воде, разведенной соляной кислоте, растворах едких щелочей и ацетоне, т. пл. 164—167°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 646).

Стрептоцид белый — один из первых лекарственных препаратов группы сульфаниламидов. Применяется при различных кокковых инфекциях (эпидемический цереброспинальный менингит, рожа, ангина, острая и хроническая гонорея и др.), колибациллярных заболеваниях (цистит, пиелит, колит), для лечения инфицированных ран и профилактики раневой инфекции.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,3 и 0,5 г (список Б).

Синтез *п*-аминобензолсульфамида был осуществлен различными способами.

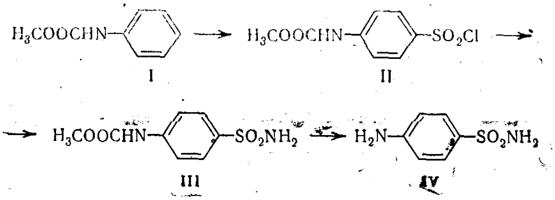
На первом этапе развития химии сульфаниламидных препаратов исходным продуктом для их получения являлся ацетанилид, который действием хлорсульфоновой кислоты превращался в хлорангидрид N-ацетилсульфаниловой кислоты. При обработке последнего раствором аммиака образовывался сульфамид N-ацетилсульфаниловой кислоты, при омылении которого 20% серной кислотой получался сульфаниламид (IV) [1]. Позднее была показана возможность применения других ациланилидов в качестве исходного продукта, например форманилида [2—4], дифенилмочевины [5, 6], фенилуретанов [7]. Последние количественно образуются при взаимодействии анилина с соответствующими хлоругольными эфирами. Наиболее доступным из них является N-карбометоксианилин (I). Сульфохлорирование I проходит с высоким выходом. Образующийся хлорангидрид карбометоксисульфаниловой кислоты (II) по стойкости значительно превышает хлорангидрид N-ацетилсульфаниловой кислоты. С аммиаком и аминами II реагирует в более жестких условиях, чем хлорангидрид ацетилсульфаниловой кислоты. При кипячении N^4-карбометоксисульфаниламида (III) с раствором едкой щелочи образуется IV.

Известен также способ получения сульфаниламида из хлорбензола [8, 9]. В этом случае сульфохлорированию подвергается хлорбензол, вы-

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук В. А. Засосова.

ход *п*-хлорбензолсульфохлорида составляет 72—73%. В качестве побочных продуктов образуются *п*-хлорбензолсульфокислота (до 20%) и *п, п'*-*дихлордифенилсульфон* (6—8%). Было показано, что *п*-хлорбензолсульфокислота, являющаяся отходом в производстве ДДТ, обработкой хлорсульфоновой кислотой может быть переведена в *п*-хлорбензолсульфохлорид [10, 11]. Последний далее подвергается обработке аммиаком. При использовании 17—20% аммиака образуется *п*-хлорбензолсульфамид. Замещение в последнем хлора аминогруппой требует значительно более жестких условий — присутствия медного катализатора и высокой температуры. Так, при 150° процесс аминирования заканчивается за 8 часов, а при 190—200° — за 1½—2 часа. Выход IV повышается при прибавлении к реакционной массе 2 молей хлористого аммония [12].

Сопоставление трех изложенных методов получения *п*-аминобензолсульфамида (IV) дает основание считать наиболее рациональным синтез IV, исходя из N-карбометоксианилина (I).



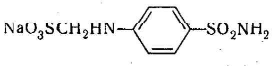
1. Хлорангидрид карбометоксисульфаниловой кислоты (II). 9,9 кг (64 мол) 97,5% I расплавляют при 65—70° и расплав прибавляют в течение 8—9 часов при 30—35° к 41,9 кг (341 мол) 95% хлорсульфоновой кислоты, предварительно нагретой до 30°. Смесь перемешивают 2 часа при 42—44°, охлаждают до 20—25° и сульфомассу выливают в воду, следя за тем, чтобы температура не превышала 20—25°. Образующуюся суспензию II фильтруют, осадок промывают водой до pH 5,0—6,0. Получают 21,8 кг 60% пасты II (выход 82%), которую используют на следующей стадии.

2. N⁴-Карбометоксисульфаниламид (III). К 9,59 кг (68,5 мол) 25% аммиачной воды при размешивании и охлаждении водой в течение 2—3 часов прибавляют 21,8 кг (52,4 мол) 60% II. Затем реакционную массу нагревают в течение 1 часа до 60° и выдерживают при этой температуре и pH 9,5 в течение 3 часов, охлаждают до 30—35°, фильтруют и пасту III промывают водой. Выход 23 кг 50% пасты III (95,5% на VI или 78,3% на V).

3. Сульфаниламид (*п*-аминобензолсульфамид) (IV). Суспензию 23 кг (50 мол) 50% III перемешивают с 6,37 кг (67 мол) 42% раствора едкого натра до полного растворения III. Затем реакционную массу нагревают 5—6 часов при 118—120°, охлаждают до 80°, обрабатывают соляной кислотой до pH 3,0—4,0, нагревают до 100° и охлаждают до 20°. Осадок IV отфильтровывают, промывают водой и подвергают очистке. Для этого влажный IV размешивают с 30 *л* воды и 220 г угля 30 минут при 80—85°. Раствор с помощью соляной кислоты доводят до pH 6,5—6,7, затем добавляют 12 г уксусной кислоты, фильтруют, к фильтрату добавляют 120 г 10% раствора гидросульфита и охлаждают до 25°. Осадок IV фильтруют, промывают водой и сушат. Выход IV 6,19 кг (55,6% на I).

СТРЕПТОЦИД БЕЛЫЙ РАСТВОРИМЫЙ

п-Сульфамидофениламинометиленсульфоновокислый натрий.



$C_7H_9N_2NaO_5S_2$ М. в. 288,28

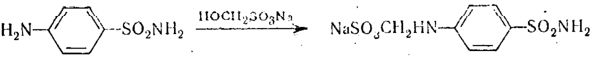
Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, не растворим в органических растворителях.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 648).

Активное химиотерапевтическое средство. Применяется при инфекциях, вызванных стрептококками, гонококками, менингококками, пневмококками и кишечной палочкой. Благодаря хорошей растворимости в воде используется для парентерального введения.

Выпускается в порошке (список Б).

Стрептоцид белый растворимый (II) синтезирован при взаимодействии водного раствора формальдегида с суспензией сульфаниламида (I) в растворе бисульфита натрия [1]. II получен также при реакции I с формальдегидбисульфитом натрия. Отмечено, что процесс синтеза II может осложняться образованием N^1-метилен-бис-(*п*-сульфаниламида), который с бисульфитом может быть превращен в II. В качестве побочного продукта выделен также сульфамидофениламино-ди-(метиленсульфоновокислый натрий).



I II

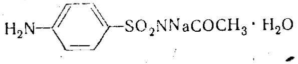
1. Формальдегидбисульфит натрия (оксиметиленсульфонат натрия). К 6 кг 40% формалина при перемешивании приливают 20,2 кг 38% бисульфита натрия. Температура при этом поднимается до 50—60°. После 10-минутной выдержки pH раствора должен быть 8,0—8,2 и в растворе должен отсутствовать формалин. В противном случае добавляют бисульфит натрия. При отсутствии формальдегида раствор размешивают 30 минут с 200 г угля, фильтруют, уголь промывают 6 л воды и объединенные водные растворы подкисляют 10% серной кислотой (~8 кг) до pH 4,0—4,5. Получают 36,3 кг раствора, содержащего 37—44% формальдегидбисульфита натрия.

2. *п*-Сульфамидофениламинометиленсульфоновокислый натрий (сульфаниламидометиленсульфоновокислый натрий) (II). 13,76 кг (80 мол) I и 8 л дистиллированной воды нагревают при перемешивании до 70—75° и прибавляют в течение 1 часа 36,3 кг водного раствора формальдегидбисульфита натрия. Массу выдерживают 2 часа при той же температуре и берут пробу на конец реакции. Для этого к 2—3 мл раствора добавляют 2—3 мл воды, 1—2 капли ледяной уксусной кислоты и 1—2 капли формалина. Если через 30 минут не появится мути, реакцию считают законченной, в противном случае дополнительно выдерживают 30 минут. Затем смесь перемешивают в течение 30 минут при 75° с 400 г угля и фильтруют. К фильтрату прибавляют при перемешивании 9 л нагретого до 50° спирта. Раствор оставляют стоять в течение 16—18 часов. За это время температура снижается до 45—48°. Далее раствор

охлаждают при размешивании до 30—35° в течение 12—18 часов и, наконец, до 12—14° в течение 20—25 часов. Закристаллизовавшуюся массу фильтруют, *осадок хорошо размешивают с 20 л 92% спирта*, вновь фильтруют и промывают 6 л 92% спирта. Выход II 17,77 кг (77,6% на I).

СУЛЬФАЦИЛ РАСТВОРИМЫЙ

Натриевая соль сульфанилацетамида, гидрат.



$C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$ **М. в. 254,24**

Синонимы: сульфацетамид натрий, альбуцид растворимый.

Белый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде, почти не растворим в спирте, эфире, хлороформе.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 653).

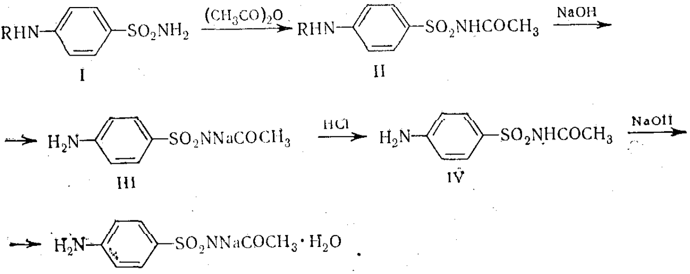
Сульфацил растворимый — активный бактериостатический препарат. Применяется при стрептококковых, гонококковых, пневмококковых, стафилококковых и колибациллярных инфекциях. Благодаря хорошей растворимости в воде широко используется для инъекций и для закапывания в конъюнктивальный мешок глаза.

Выпускается в порошке (список Б).

Сульфацил растворимый получают из N^4-ацилсульфаниламида (I) (полупродукт в производстве белого стрептоцида) путем введения ацильной группы в положение N^1 с образованием N^1-ацетил-N^4-ацилсульфаниламида (II) с последующим омылением N^4-ацильного остатка [1]. Получаемый при этом сульфацил (IV) превращают в натриевую соль — сульфацил растворимый (V).

Для уменьшения расхода уксусного ангидрида ацетилирование I проводят или в среде пиридиновых оснований, или в присутствии хлористого цинка.

Омыление (дезацилирование) осуществляют водной или спиртовой щелочью в зависимости от применяемого полупродукта. Так, например, N^1, N^4-диацетилсульфаниламид (IIa) с лучшим выходом омыляется в сульфацил спиртовой щелочью (60% вместо 32%), в то время как N^1-ацетил-N^4-карбометоксисульфаниламид (IIб) омыляется водной щелочью с выходом до 86%.



1. N^4-Карбометоксисульфанилацетамид (IIб). Смешивают 20,5 кг (195 мол) 97% уксусного ангидрида и 34 кг (144,8 мол) 98% Iб (влажность <0,2%), поддерживая при этом температуру 15—18°. Если масса очень густая, добавляют 0,8 кг ледяной уксусной кислоты. Затем при той же температуре перемешивают 1 час, добавляют 2—2,4 кг раствора хлористого цинка (0,67—0,8 кг) в ледяной уксусной кислоте и продолжают перемешивание 20 минут. Масса постепенно начинает густеть. Ее подогревают до 90—92° и поддерживают эту температуру 10—14 часов, затем приливают 40 л воды, нагревают до кипения, застывшую массу размельчают, охлаждают до 30—35°, фугуют и промывают холодной водой до слабокислой реакции по конго.

Отфугованный IIб без высушивания идет на омыление. Получают 60—62 кг IIб с влагой 40—50%. Выход в пересчете на 100% 33,6 кг (85,3% на Iа).

2. Натриевая соль сульфанилацетамида (III). К 145 кг 12% раствора едкого натра при 18—20° прибавляют 60—62 кг отфугованной пасты IIб (124 мол). После загрузки пасты содержание едкого натра должно быть 10,5—11%. Размешивают 12—14 часов при 23—25°. Если проба через 8—9 часов показывает, что омыление не закончилось (неполное растворение осадка в избытке разбавленной соляной кислоты), загружают дополнительное количество щелочи. Всего щелочи расходуется на омыление 21,84 кг (546 мол).

По окончании омыления реакционную массу охлаждают до 18—20° и избыточную щелочность нейтрализуют соляной кислотой (39—40 кг 28% кислоты) по фенолфталеину.

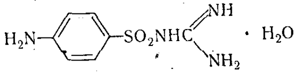
К раствору прибавляют 0,27 кг гидросульфита, 0,45 кг угля, размешивают 20 минут, охлаждают до 12—14° и фильтруют. Уголь промывают 10 л воды, которую присоединяют к основному раствору и передают на следующую стадию.

3. Сульфанилацетамид (IV). К раствору III прибавляют соляную кислоту (25—26 кг 28% кислоты) до полного выделения IV. Конец выделения IV контролируется по pH 3,0. IV отжимают, промывают холодной водой до отсутствия в промывной воде Cl′ (с $AgNO_3$) и сушат 16 часов при 70—80°. Получают 24,5 кг (90,8% на III) 98% IV.

4. Сульфацил растворимый (V). К смеси 14,5 л воды, 24,5 кг (112 мол) 98% IV приливают 12 кг (126 мол) 42% раствора едкого натра до pH 8,0—9,0. Раствор нагревают до 60° и перемешивают 20 минут, проверяя реакцию среды. Избыточную щелочность снимают 20% уксусной кислотой, прибавляют 0,03 кг гидросульфита и 0,6 кг угля. Раствор (pH 8,0—9,0) перемешивают 30 минут, фильтруют, нагревают до 50—60° и оставляют охлаждаться на 8 часов, после чего дают выдержку 8 часов при 12—14°. Выпавший V фугуют, промывают 2—2,5 л спирта, отжимают и сушат при 60—70° до содержания влаги не выше 1%. С учетом выделенного из маточников общий выход V достигает 24,5 кг (65,1% на Iб).

СУЛЬГИН

Сульфанилгуанидин, гидрат.



$C_7H_{10}N_4O_2S \cdot H_2O$ М. в. 232,27

Синонимы: сульфагуанидин, сульфагуанил.

Белый мелкокристаллический порошок, плохо растворим в воде и спирте, почти не растворим в растворах щелочей, легко растворим в разведенных минеральных кислотах, т. пл. 189—192°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 657).

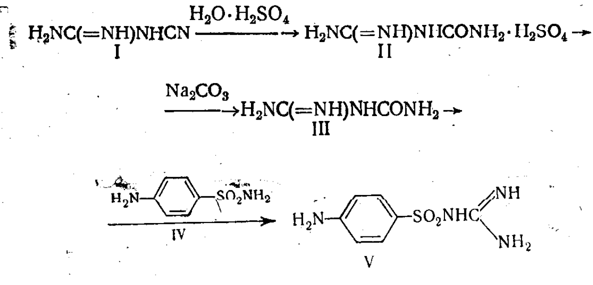
Сульгин активен в отношении дизентерийной и брюшнотифозной палочек. Применяется при ряде кишечных инфекций.

Выпускается в таблетках по 0,5 г и в порошке (список Б).

Синтез сульгина может быть осуществлен путем взаимодействия *п*-карбометоксиаминобензолсульфохлорида с азотнокислым гуанидином с последующим гидролизом карбометоксильной группы [1]; сплавлением сульфаниламида с карбонатом гуанидина или азотнокислым гуанидином [1—3]; из сульфанилцианамида и аммиака [4]; реакцией дициандиамида с сульфаниламидом; сплавлением сульфаниламида с гуанилмочевиной, легко получаемой из дициандиамида [1, 5, 6]. Наиболее рациональным из перечисленных методов является последний, обеспечивающий достаточно высокий выход целевого продукта. Необходимую гуанилмочевину синтезируют гидролизом дициандиамида серной кислотой.

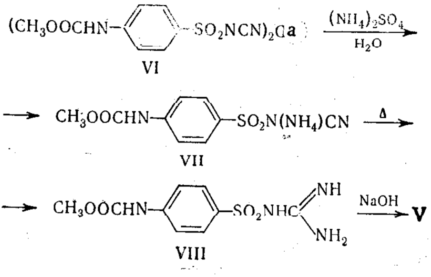
Вторым перспективным способом получения сульгина является изомеризация аммонийной соли ацетил(карбометокси)сульфанилцианамида при облучении инфракрасными лучами при 180°, термической обработке этих соединений или нагревании в достаточно высококипящем растворителе [7, 8]. Образующееся при изомеризации ацильное производное гидролизуется едкими щелочами до сульгина.

I вариант



1. Сульфат гуанилмочевины (II). 9,11 кг (97,6 мол) I и 7,2 л воды нагревают до 35—40° и при размешивании прибавляют в течение 2 часов 5,51 кг (52,6 мол) 93,6% серной кислоты. Когда температура поднимается до 60—62°, прибавление серной кислоты прекращают. После этого температура продолжает подниматься и достигает 95—100°. Реакционную массу охлаждают до 75—80° и при этой температуре приливают остальное количество кислоты, перемешивают 1 час, после чего нагревают 1 час при 98°. По окончании реакции pH раствора 4,5 (1 г разбавляют 20 мл горячей воды и берут пробу). При более низком pH нагревают еще 30—60 минут.

II вариант



2. **Сульфанилгуанидин (V).** К полученному раствору II при размешивании прибавляют в течение 1 часа при 80—85° смесь 11 кг (62,1 мол) 97,3% IV и 5,63 кг (51,9 мол) 97,8% углекислого натрия и оставляют при этой температуре на 30—45 минут. Образовавшуюся смесь (35,5 кг) прибавляют небольшими порциями при перемешивании в течение 5 часов в плавитель. Температуру реакционной массы при этом поддерживают 130—140°. Когда прибавление смеси заканчивается, массу нагревают при 145—150° в течение 3 часов, охлаждают до 95° и перемешивают с 50 л воды до получения однородной суспензии. Суспензию охлаждают до 40°, прибавляют 2,55 кг (26,8 мол) 42% раствора едкого натра и продолжают охлаждение до 20°, после чего V отфильтровывают и промывают водой. Полученный V в виде пасты подвергают кристаллизации. Для этого пасту смешивают со 180 л воды и 0,34 кг угля, нагревают 30 минут при 95°, фильтруют, уголь промывают 4 л горячей воды. Водный раствор V охлаждают до 20°, выпавший V фильтруют, промывают водой и сушат. Из отработанного угля извлекают водой дополнительное количество V. Выход 8,9 кг с содержанием влаги 7—8% (39,4% на I или 61,7% на IV), т. пл. 189—192°.

3. **Аммонийная соль карбометоксисульфанилцианамида (VII).** 22,3 кг (22 мол) 54,1% VI (способ получения см. «Норсульфазол») прибавляют при перемешивании к нагретому до 40° водному раствору сернокислого аммония (32,8 кг 29,1%; 72,5 мол). Смесь нагревают 1 час при 95—98°, горячий раствор VII фильтруют от сернокислого кальция, осадок промывают кипящей водой. При охлаждении фильтрата выпадает VII, который фильтруют и используют на следующей стадии. Получают 13,1—15,9 кг пасты VII, содержащей 11,1 кг основного вещества. Выход — 93% (на VI).

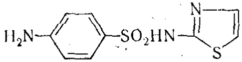
4. **Карбометоксисульфанилгуанидин (VIII).** 6,43 кг (17 мол) 72% VII и 2,3 л этиленгликоля нагревают до 140° и отгоняют 0,96—1,93 кг воды, содержащей около 25 г аммиака. После этого продолжают нагревание при 140—150° с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную массу охлаждают до 100°, приливают 2,3 л воды, нагретой до 50—70°, перемешивают 20 минут и горячую суспензию VIII подвергают омылению.

5. **Сульфанилгуанидин (V).** Водно-этиленгликолевую суспензию VIII, полученную на предыдущей стадии и содержащую 13,6 мол основного вещества, смешивают с 53 л воды, нагревают до 95—98° и приливают 3,13 кг (33 мол) 42% водного раствора едкого натра. Выдерживают

15 минут при 98°, добавляют 200 г угля и 25 г гидросульфита натрия, перемешивают 10 минут и горячую массу фильтруют. Раствор охлаждают 1 час при 20°, кристаллы V отфильтровывают и промывают 8 л воды. Полученную пасту V перекристаллизовывают из 50 л воды с добавлением угля. Выход V 2,328 кг (54,8% на VI), т. пл. 189—192°.

НОРСУЛЬФАЗОЛ

2-Сульфаниламидотиазол.



$C_9H_9N_3O_2S_2$ М. в. 255,33

Синонимы: сульфатиазол, септозол, хемосепт, цибазол.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха, мало растворим в воде, ацетоне и спирте, практически не растворим в эфире, растворим в разведенных минеральных кислотах и растворах едких и углекислых щелочей, т. пл. 198—203° (разл.).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 470).

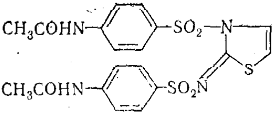
Норсульфазол эффективен при инфекциях, вызванных рядом кокковых бактерий и кишечной палочкой. Применяется внутрь при пневмонии, цереброспинальном менингите, гонорее, стафилококковом и стрептококковом сепсисе и других инфекционных заболеваниях.

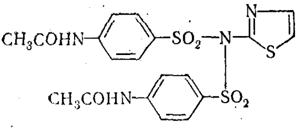
Выпускается в порошке и таблетках по 0,25 и 0,5 г (список Б).

Известно несколько методов получения норсульфазола. По одному из них синтез осуществляется путем взаимодействия 2-аминотиазола с *п*-ациламинобензолсульфохлоридами [1—3].

В свою очередь 2-аминотиазол синтезируют конденсацией тиомочевины с галоидными соединениями ацетальдегида. Для этой цели были предложены α, β-дихлорэтиловый эфир [4, 5], монохлорацетальдегид [6], хлорированный этиловый спирт или хлорированная паральдегидоспиртовая смесь [7]. Однако получаемый этими методами 2-аминотиазол загрязнен продуктами глубокого хлорирования, что осложняет в дальнейшем получение норсульфазола. Более удачным явилось использование для синтеза 2-аминотиазола монохлорацетальдегида, получаемого окислением хлористого винила хлором [8—11], а также димергидрата хлорацетальдегида [12—14] или образующегося из него при азеотропной перегонке с четыреххлористым углеродом безводного хлорацетальдегида [15, 16].

При дальнейшем взаимодействии 2-аминотиазола с *п*-ацетиламинобензолсульфохлоридом в водно-щелочной среде наблюдается образование дипроизводного, которое может быть представлено двумя формами, соответствующими тиазольной и тиазолиновой структурам.



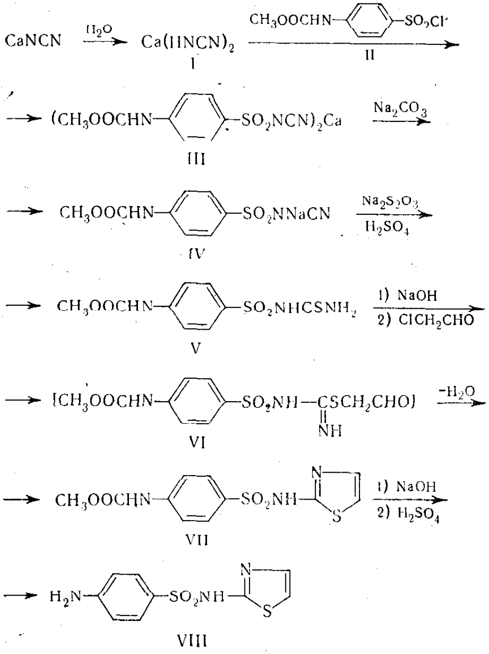


Для получения норсульфазола дипроизводные омыляют щелочью или аммиаком [10, 18, 19]. В первом случае наряду с норсульфазолом образуется *молекула п-аминобензолсульфокислоты, в другом — после* гидролиза ацильных групп — *п*-аминобензолсульфамид, что усложняет и делает неперспективным метод в целом.

Несколько лучшие результаты были получены при проведении конденсации 2-аминотиазола с *п*-ацетиламинобензолсульфохлоридом в среде пиридина [1] и в твердой фазе [20].

Наиболее совершенным следует считать вариант синтеза норсульфазола, исходя из карбометоксисульфанилтиомочевины, которая легко получается из *карбометоксисульфанилцианамида и тиосульфата натрия по* аналогии с реакцией получения ацетилсульфанилтиомочевины [21—24].

Синтез норсульфазола по этому методу осуществляется следующим образом. Цианамид кальция гидролизуется до кислой кальциевой соли цианамида (I), которая при реакции с *п*-карбометоксиаминобензолсульфохлоридом (II) дает кальциевую соль карбометоксисульфанилцианамида (III). Последнюю вследствие плохой растворимости в воде переводят в натриевую соль (IV) и далее реакцией с тиосульфатом натрия получают *карбометоксисульфанилтиомочевину (V). Замыкание тиазольного* цикла осуществляют с использованием монохлорацетальдегида. По-видимому, реакция проходит в две фазы. Вначале, при низкой темпера-



туре, хлорацетальдегид присоединяется к сульфгидрильной группе и образуется VI, который при повышенной температуре циклизуется в 2-карбометоксисульфаниламидотиазол (VII). Гидролиз VII приводит к 2-(сульфаниламидо)-тиазолу — норсульфазолу (VIII).

1. Кальциевая соль карбометоксисульфанилцианамида (III). а) Кислая кальциевая соль цианамида (I). 2 кг (13,3 мол) 53% цианамида кальция и 10 л воды перемешивают при 20—25° в течение 2 часов, после чего отфильтровывают раствор I от шлама. Шлам промывают 2 л воды, промывную воду присоединяют к основному фильтрату. Получают 10,5 л раствора I, уд. в. 1,05—1,055, что соответствует содержанию 8,9—9,2% I.

б) Кальциевая соль карбометоксисульфанилцианамида (III). К 10,5 л раствора I, содержащего 0,935 кг (7,65 мол) I, при перемешивании и охлаждении прибавляют 3,28 кг (12,1 мол) 92% II. Температура смеси при этом не выше 25—30°. Затем массу размешивают при 25—30° в течение 6 часов, поддерживая pH 9,5—9,8 подачей 26% раствора едкого натра ($\sim$1,33 л), нагревают до 60° и перемешивают еще 2 часа. Смесь охлаждают до 20°, отфильтровывают осадок III, промывают водой (2×5 л). Получают 6,7 кг пасты III, содержащей 3,15 кг (95% на II) основного вещества.

2. Карбометоксисульфанилтиомочевина (V). а) Натриевая соль карбометоксисульфанилцианамида (IV). К 6,7 кг (5,75 мол) 47% пасты III и 6 л воды при 60° прибавляют 6,8 кг (6,45 мол) 10% раствора углекислого натрия, размешивают 30 минут, следя, чтобы pH реакционной массы был 8,2—8,5. В случае уменьшения pH добавляют соответствующее количество углекислого натрия. Горячий раствор IV отфильтровывают от углекислого кальция и осадок тщательно промывают. Фильтрат вместе с промывной водой в количестве 15,5 л содержит 205 г/л, или всего 3,19 кг IV.

б) Карбометоксисульфанилтиомочевина (V). 15,5 л раствора IV, содержащего 3,19 кг (11,5 мол) вещества и 3,05 кг (12,1 мол) тиосульфата натрия, нагревают до 95—98° и при перемешивании в течение 2 часов прибавляют 4,73 кг (12,1 мол) 25% серной кислоты. При этом pH среды должен быть не выше 2,0. При более высоком pH прибавляют еще некоторое количество серной кислоты. Размешивают реакционную массу при 95—98° еще 1½ часа, охлаждают до 20° и через 3 часа отфильтровывают кристаллы V. Осадок промывают 10 л воды до pH 6,0—7,0 в промывной воде. Получают 5,85 кг пасты, содержащей 2,93 кг V (88% на III или 83,6% на II).

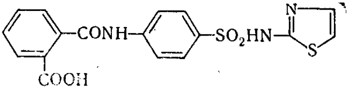
3. 2-(Карбометоксисульфаниламидо)-тиазол (VII). Смесь 15 л воды и 5,85 кг (10,12 мол) 50% V нагревают при размешивании до 60—70° и прибавляют в течение 3 часов 4,05 кг (10,12 мол) 10% раствора едкого натра до pH 6,3—6,8. Перемешивают 30 минут и горячий раствор натриевой соли V отфильтровывают от нерастворившегося осадка, содержащего серу. Осадок промывают 1 л воды (70°), промывную воду присоединяют к основному фильтрату. Получают 25 л 12% раствора, содержащего 2,93 кг (10,12 мол) натриевой соли V, к которому при 70° и перемешивании прибавляют в течение 40 минут 4,7 кг (12,12 мол) 22,5% водного раствора монохлорацетальдегида. Перемешивают при 70° еще 30 минут, а затем при 103—105° — 2 часа. Охлаждают массу до 20°, отфильтровывают кристаллы VII, осадок промывают 10 л воды до pH 5,0—7,0. Получают 7,5 кг влажной пасты VII, содержащей 3,11 кг основного продукта (98% на III или 81,9% на II).

4. 2-(Сульфаниламидо)-тиазол (VIII). 7,5 кг (9,22 мол) 41,5% пасты VII суспендируют в 4,5 л воды и к полученной суспензии при 20° приливают 0,66 л 42% раствора едкого натра. К образовавшемуся раствору

натриевой соли VII, содержащему 3,11 кг VII, прибавляют 2,06 кг хлористого натрия и 1 л воды. Реакционную массу размешивают при 95—98° в течение 1 часа, прибавляют 1,63 л 42% раствора едкого натра и продолжают перемешивание при той же температуре еще $1^1/_2$ часа. Всего расходуется 3,32 кг (34,7 мол) 42% раствора едкого натра. Затем массу охлаждают до 5°, размешивают 15 минут и отфильтровывают выпавшие кристаллы натриевой соли VIII (3,6 кг 59,6% вещества). Последние растворяют в 33 л воды, водный раствор перемешивают 30 минут при 70° с 360 г угля, фильтруют, уголь промывают 5 л горячей воды и присоединяют к основному фильтрату. К раствору натриевой соли VIII прибавляют 30 г гидросульфита натрия, а затем в течение 40 минут — 1,43 кг (3,66 мол) 25% серной кислоты до pH 4,7—5,0. Массу охлаждают до 20°, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход VIII 1,797 кг (71% на VII и 58% на II), т. пл. 198—203° (разл.).

ФТАЛАЗОЛ

2-($N^{4'}$-Фталилсульфаниламидо)-тиазол.



$C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ М. в. 403,4

Синоним: фталилсульфатиазол.

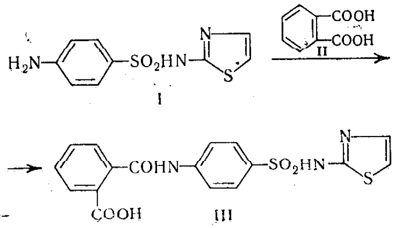
Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, не растворим в воде, эфире, хлороформе, мало растворим в спирте, легко — в растворах едких щелочей, карбоната и бикарбоната натрия.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 533).

Фталазол активен в отношении кишечной флоры; благодаря плохой всасываемости при введении внутрь основная его масса задерживается в кишечнике. Применяется при дизентерии, колитах, гастроэнтеритах, а также при операциях на кишечнике для предупреждения гнойных осложнений.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,5 г (список Б).

Фталазол (III) образуется: а) при нагревании 2-(сульфаниламидо)-тиазола — норсульфазола (I) — с фталевым ангидридом в спирте; б) при сплавлении этих же компонентов с последующей очисткой фталазола через натриевую соль [1, 2]; в) реакцией I с фталевым ангидридом или



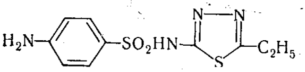
фталевой кислотой (II) в водной среде [3]. Реакция ацилирования I с помощью фталевой кислоты, протекающая при pH 2,0, обратима. Применение достаточного избытка фталевой кислоты дает возможность сдвинуть равновесие в сторону образования III.

1. 2-(N⁴′-Фталилсульфаниламидо)-тиазол (III). К суспензии 15,43 кг (92,9 мол) II в 70 л воды прибавляют 24—25 кг (77,2 мол) I в виде полуфабриката с влажностью 20—25% и смесь нагревают 6—10 часов при 78—80°. Конец реакции определяют по наличию в реакционном растворе минимального количества непрореагировавшего I, что устанавливается диазотированием пробы. По окончании реакции горячую массу фильтруют, осадок промывают 100 л горячей воды (75—80°) для более полного удаления II и сушат.

Выход III 30,4 кг (97,7% на I и 81,3% на II).

ЭТАЗОЛ

2-Сульфаниламидо-5-этил-1, 3, 4-тиадиазол.



$C_{10}H_{12}N_4O_2S_2$ М. в. 284,36

Синонимы: сульфаэтидол, сульфаэтизол.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, без запаха, не растворим в воде и эфире, трудно растворим в спирте, растворим в растворах щелочей, мало растворим в разведенных кислотах, т. пл. 186—190°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 69).

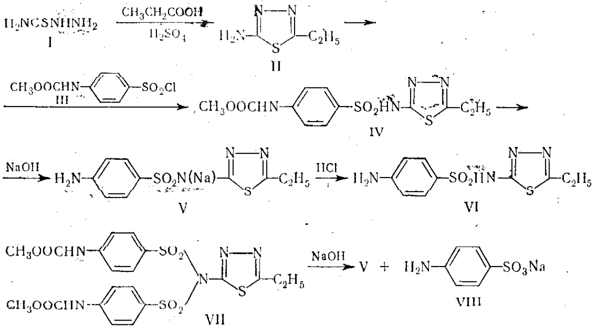
Этазол обладает антибактериальной активностью в отношении стрептококков, пневмококков, менингококков, гонококков, кишечной палочки, возбудителя дизентерии, патогенных анаэробных микроорганизмов. Применяется при дизентерии, пиелитах, циститах, пневмониях, рожистом воспалении, ангине, перитоните, раневых инфекциях.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,25 и 0,5 г (список Б).

Этазол получают при взаимодействии *n*-карбометоксиаминобензолсульфохлорида (III) с 2-амино-5-этил-1, 3, 4-тиадиазолом (II) в среде пиридина. При этом одновременно с 2-карбометоксисульфаниламидо-5-этил-1, 3, 4-тиадиазолом (IV) образуется 2,2-ди-(карбометоксисульфаниламидо)-5-этил-1, 3, 4-тиадиазол (VII). Оба соединения щелочным гидролизом превращаются в этазол-натрий (V), из которого кислотой выделяют этазол (VI). При омылении соединения VII наряду с VI возникает натриевая соль сульфаниловой кислоты (VIII).

Для синтеза этазола вместо III может быть использован *n*-ацетиламинобензолсульфохлорид [1].

Исходный 2-амино-5-этил-1, 3, 4-тиадиазол (II) синтезируется различными путями: взаимодействием хлорангидрида пропионовой кислоты с тиосемикарбазидом (I) [2, 3], циклизацией пропионилтиосемикарбазида, полученного предварительно из указанных выше реагентов в пиридине [4], реакцией I с пропионовой кислотой в присутствии полифосфорной кислоты или концентрированной серной кислоты [5].



1. 2-Амино-5-этил-1, 3, 4-тиадиазол (II). 8 кг (108 мол) пропионовой кислоты смешивают с 16,6 кг 92,5% серной кислоты и при 50—70° постепенно присыпают 9,3 кг (100,1 мол) I. Размешивают 3 часа при 65—70°, добавляют 29 л воды и 0,3 кг угля, перемешивают 40 минут и фильтруют. К фильтрату при перемешивании приливают ~32,6 кг 44% раствора едкого натра до pH 4,5—5,0, затем осторожно доводят pH до 9,5—10,0, поддерживая температуру при нейтрализации 60—70°. Массу охлаждают до 32—35° и отфильтровывают II, который промывают 4—6 л теплой воды (30°), затем размешивают с водой и вновь фильтруют. Получают 10,9 кг (82,3% на I) 97,5% II, т. пл. 187—194°.

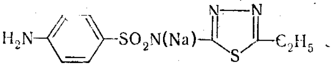
2. 2-Карбометоксисульфаниламидо-5-этил-1, 3, 4-тиадиазол (IV). 15,31 кг (116,2 мол) II и 18 кг безводного пиридина перемешивают 30 минут. Затем порциями при 82—88° прибавляют 40,61 кг (162,7 мол) III. Во время внесения последних 15 кг III проверяют pH среды. Если pH 1,0—2,0, прибавляют еще 0,25—0,3 кг пиридина. Затем добавляют при перемешивании 30 л горячей воды, подкисляют 10 кг соляной кислоты до pH 3,0—3,5 и охлаждают до 20°. IV отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 45—47 кг с влажностью 25—30%. Полученная паста используется на следующей стадии.

3. Натриевая соль 2-сульфаниламидо-5-этил-1, 3, 4-тиадиазола (V). 8,5 кг 44% раствора едкого натра и 27 л воды смешивают с 12 кг IV (влажность 25—30%). Массу нагревают при 80° и перемешивании до полного растворения IV. По окончании омыления раствор нейтрализуют соляной кислотой (~5,5—6 кг) до pH 9,5, добавляют 30—40 г гидросульфита, 200—300 г угля и перемешивают при 80° 30 минут. Горячую массу фильтруют, к фильтрату добавляют 8—9 кг хлористого натрия, охлаждают 3 часа при 10°. Выделившуюся натриевую соль V фильтруют, промывают насыщенным раствором хлористого натрия. Получают 7,5—8,5 кг влажной V.

4. 2-Сульфаниламидо-5-этил-1, 3, 4-тиадиазол (VI). 6 кг V, полученной на предыдущей стадии, и 40 л воды перемешивают при 70° до полного растворения V. Полученный раствор обесцвечивают 600 г угля и 20 г гидросульфита и обрабатывают при 50—60° 17% соляной кислотой до pH 4,5—5,0. Смесь охлаждают до 20°, фильтруют, осадок промывают водой и сушат. Выход VI 3,85 кг (58,5% на II).

ЭТАЗОЛ РАСТВОРИМЫЙ

2-Сульфаниламидо-5-этил-1, 3, 4-тиадиазол-натрий.



$C_{10}H_{12}N_3NaO_2S_2$ М. в. 293,34

Синонимы: **сульфаэтидол натрия, этазол-натрий.**

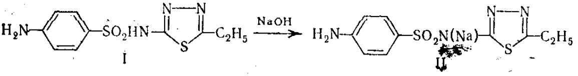
Белый кристаллический порошок, хорошо растворим в воде, плохо — в спирте, не растворим в эфире.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 70).

Этазол растворимый — сульфаниламидный препарат для парентерального введения. Назначают при тех же показаниях, что и этазол.

Выпускается в порошке и в ампулах по 10 мл 10% и 20% раствора (список Б).

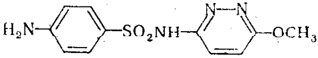
Для получения этазола растворимого (II) используют влажный, промытый этазол (I), который растворяют в водном растворе едкого натра и выкристаллизовывают при охлаждении раствора.



2,5 л дистиллированной воды и 3 кг 43% раствора едкого натра нагревают до 90° и прибавляют 10 кг влажного, промытого и отжатого на центрифуге этазола (влажность около 30%). Нагревают смесь до полного растворения этазола и проверяют pH 9,0. Для осветления раствора прибавляют 0,01—0,02 кг гидросульфита и 0,6—0,8 кг угля, размешивают массу 10 минут, фильтруют и оставляют медленно кристаллизоваться. Когда начинают выделяться кристаллы, массу периодически перемешивают и охлаждают до 3—5°. Затем осадок отфуговывают, промывают 1 л охлажденной дистиллированной воды и отжимают. Этазол-натрий сушат 24 часа при 60—70°. В среднем получают около 6 кг сухой натриевой соли.

СУЛЬФАПИРИДАЗИН

6-Сульфаниламидо-3-метоксипиридазин.



$C_{11}H_{12}N_4O_3S$ М. в. 280,32

Синонимы: сульфаметоксипиридазин, кинекс, депосульфал, ледеркин, спофадазин.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха, постепенно желтеет на солнечном свету, мало растворим в воде и спирте, растворим в ацетоне и в разведенных кислотах и щелочах, т. пл. 180—183° (в пределах 2°).

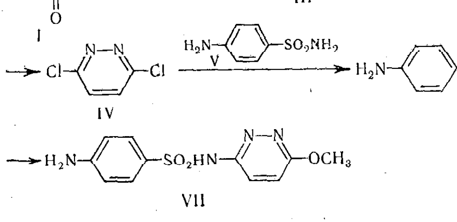
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 2988-62.

Сульфапиридазин — сульфаниламидный препарат длительного действия. Активен при назначении в относительно малых дозах (0,5 г) один раз в сутки. Показан для лечения пневмоний, бронхитов, тонзиллитов, фарингитов, гнойных отитов, дизентерии, энтероколитов, гнойных инфекций мочеполового тракта и желчных путей, для профилактики послеоперационных инфекций [1].

Выпускается в таблетках по 0,5 г (список Б).

Известно несколько способов синтеза сульфапиридазина. По одному из них действием аммиака на 3,6-дихлорпиридазин получают 3-хлор-6-аминопиридазин, который с *п*-ацетиламинобензолсульфохлоридом образует 3-хлор-6-ацетиламинобензолсульфопиридазин. Последний гидролизуют щелочью до 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазина и далее действием метилата натрия превращают в сульфапиридазин [2—5]. По другому варианту сначала из 3-хлор-6-аминопиридазина получают 3-метокси-6-аминопиридазин, а при реакции последнего с *п*-ацетиламинобензолсульфохлоридом — 3-метокси-6-ацетиламинобензолсульфапиридазин, который гидролизуют до сульфапиридазина [6]. 3-Метокси-6-ацетиламинобензолсульфапиридазин получен также взаимодействием 3-метокси-6-хлорпиридазина с *п*-ацетаминобензолсульфамидом [7]. Известен синтез 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазина из 3, 6-дихлорпиридазина и *п*-ацетиламинобензолсульфамида или сульфаниламида в присутствии щелочных реагентов [8]. Наиболее простым из изложенных способов получения сульфапиридазина является последний [9, 10].

Исходным веществом в этом способе служит 3, 6-дихлорпиридазин (IV) [11-13], который синтезирован из малеинового ангидрида (I) и гидразин сульфата (II) с последующей обработкой 3, 6-диоксипиридазина (III) хлорокисью фосфора. Далее IV взаимодействием с сульфаниламидом (V) превращают в 3-хлор-6-сульфаниламидопиридазин (VI) и путем замены в последнем хлора на метоксигруппу получают 6-сульфаниламидо-3-метоксипиридазин — сульфапиридазин (VII).



1. 3, 6-Диоксипиридазин (III). Смесь 10,6 л воды, 2,02 кг (15,38 мол) II и 1,608 кг (16,16 мол) I нагревают при 100° в течение 3 часов, охлаждают до 10—15°, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 1,5 кг (87% на II) III, т. пл. 298—301°.

2. 3, 6-Дихлорпиридазин (IV). Смесь 1,5 кг (13,38 мол) III, 6,18 кг (40,2 мол) хлорокиси фосфора и 0,28 кг (2,68 мол) серной кислоты в течение 1 часа нагревают до 68°. Выдерживают при 68° 40 минут, затем в течение 2 часов доводят температуру до 86° и выдерживают 2 часа при 86—90°. Реакционную массу охлаждают до 20°, смешивают с 5 л дихлорэтана и для нейтрализации выливают на смесь 12,5 л водного аммиака и 5 кг льда при температуре не выше 5° в течение 5 часов при перемешивании, pH водного слоя должен быть равным 7,0. Дихлорэтановый слой отделяют, водный — экстрагируют дихлорэтаном (2×2,5 л), дихлорэтановые растворы обесцвечивают 50 г угля, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток перегоняют, т. кип. 134—135° (22 мм), т. пл. 68—69°. Выход IV 1,543 кг (77% на III).

3. 3-Хлор-6-сульфаниламидопиридазин (VI). Смесь 6,2 л циклогексанола, 1,543 кг (10,36 мол) IV, 2,12 кг (12,3 мол) V, 3,05 кг (20,26 мол) поташа и 0,26 л пиридина нагревают при размешивании до 135°. При этой температуре начинается кипение, сопровождающееся отделением воды в виде азеотропа с циклогексанолом и выделением углекислого газа.

В процессе отгонки воды температура массы за 4 часа повышается до 159°. После этого в течение 4 часов поддерживают температуру 159—161°. За это время отгонка воды и выделение углекислого газа прекращаются. Всего отгоняется 350—400 мл воды. Реакционную массу охлаждают до 80°, приливают 3 л безводного дихлорэтана, продолжают охлаждение до 20°, отфильтровывают калиевую соль VI, осадок промывают дихлорэтаном (3×3 л). Получают 8,8 кг сырой калиевой соли, которую растворяют при 40° в 15,5 л воды. Раствор обесцвечивают 0,3 кг угля и 50 г гидросульфита натрия, фильтруют, отделяют водный слой от дихлорэтанового и из водного раствора выделяют VI. Для этого к раствору VI при 70° и при перемешивании прибавляют 10% соляную кислоту ~9 л до pH 4,5. Смесь охлаждают до 20°, выпавший VI отфильтровывают, промывают 7 л воды и сушат. Получают 2,21 кг (71% на IV) 95% VI, т. пл. 180—189° (в пределах 2°).

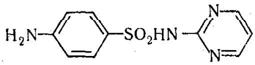
4. 3-Метокси-6-сульфаниламидопиридазин (VII). Нагревают в автоклаве 0,145 кг (0,51 мол) VI, 80 г (1,43 мол) твердого едкого кали и 565 мл метанола в течение 9 часов при 130° и давлении 7—8 атм.

После охлаждения реакционную массу упаривают досуха и прибавляют 290 мл насыщенного раствора хлористого натрия, оставляют при 0° на 3 часа, отфильтровывают осадок и промывают его насыщенным раствором хлористого натрия. Осадок растворяют в 520 мл воды, раствор обесцвечивают 18 г угля при 60°, уголь отфильтровывают и промывают 40 мл воды. К раствору при перемешивании прибавляют концентрированную соляную кислоту до pH 5,5. Смесь охлаждают до 20°, осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат. Получают 83 г слегка окрашенного VII, т. пл. 180—181,5°. Для очистки вещество растворяют при кипячении в 890 мл метанола, горячий раствор фильтруют через двуслойный фильтр, состоящий из 8 г окиси алюминия и 20 г угля (верхний слой), фильтрат охлаждают ледяной водой, выпавший кристаллический осадок фильтруют и сушат. Выход VII 74 г (52% на IV), т. пл. 182—183°.

Из адсорбентов и маточных растворов выделяют VII, который перекристаллизовывают из метанола. Получают дополнительно 7,32 г VII. Общий выход 81,32 г (57% на VI).

СУЛЬФАЗИН

2-Сульфаниламидопиримидин.



$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ М. в. 250,28

Синонимы: *сульфадиазин, адиазин, сульфапиримидин.*

Порошок белого или слегка желтоватого цвета без запаха, растворим в разбавленных минеральных кислотах и щелочах, плохо растворим в ацетоне, т. пл. 252—256° (разл.) (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются ВТУ № 2093-56.

Сульфазин обладает высокой бактериостатической активностью и применяется при различных кокковых инфекциях.

Выпускается в таблетках по 0,5 г (список Б).

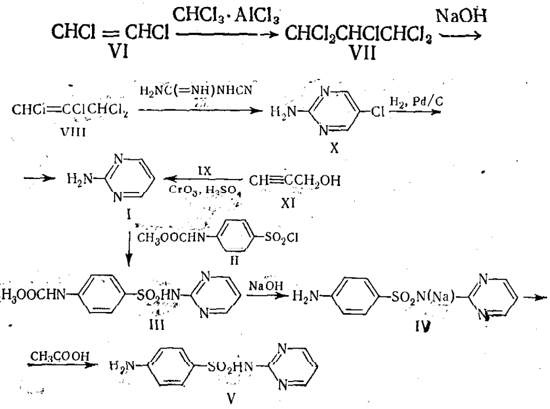
Получение сульфазина состоит из 2 стадий. Взаимодействием 2-аминопиримидина (I) с *п*-карбометоксиаминобензолсульфохлоридом (II) в среде дихлорэтан — пиридин при 75° получают 2-карбометоксисульфаниламидопиримидин — *карбометоксисульфазин* (III). Последний омыляют 6% раствором едкого натра и из полученной натриевой соли сульфазина (IV) выделяют сульфазин (V) уксусной кислотой [1, 2].

Синтез 2-аминопиримидина осуществляют по двум вариантам — из симметричного дихлорэтилена [1, 3—5] и из пропаргилового спирта [2, 6—8].

По первому варианту при взаимодействии дихлорэтилена (VI) с хлороформом в присутствии хлористого алюминия получают 1, 1, 2, 3, 3-пентахлорпропан (VII), который при обработке едким натром превращают в 1, 1, 2, 3-тетрахлорпропилен (VIII). Для получения 2-амино-5-хлорпиримидина (X) конденсацию VIII осуществляют не с солью гуанидина, а с более доступным дициандиамидом (IX), который при действии концентрированной серной кислоты разлагается с образованием гуанидина. Дегалоидирование X осуществляют в среде бутилового спирта в присутствии палладиевого катализатора.

По второму варианту I получают конденсацией сернокислого гуанидина с пропаргиловым альдегидом, для чего IX обрабатывают концентрированной серной кислотой и к образовавшемуся сульфату гуанидина прибавляют пропаргиловый спирт (XI), который затем окисляют хромовым ангидридом в разбавленной серной кислоте до пропаргилового альдегида. Последний в момент образования конденсируется с сернокислым гуанидином. Таким образом, получение I по этому варианту осуществляется в одну стадию и процесс основан на использовании дешевого пропаргилового спирта, являющегося отходом в производстве поливинилпирролидона [9].

1. 2-Аминопиримидин (I). К 0,418 кг 93% серной кислоты прибавляют 0,126 кг (1,5 мол) IX, поддерживая температуру не выше 20°. Затем реакционную массу нагревают 1 час при 110—120°, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 200 мл воды и нагревают до 50°. При этой температуре вносят 62,2 г (1 мол) 90% XI и при 52—55° в течение 8 часов добавляют окислительную смесь, состоящую из 120 г хромового ангидрида, 400 мл воды и 0,205 кг 93% серной кислоты. Реакционную массу выдерживают 2 часа при 52—55° и нейтрализуют при сильном охлаждении водным раствором аммиака до pH 8,0—9,0.



Выпавший осадок гидроокиси хрома отфильтровывают и промывают горячей водой.

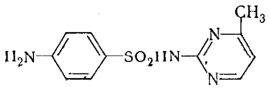
Из полученного фильтрата и промывных вод I исчерпывающе извлекают дихлорэтаном. После отгонки дихлорэтана получают 0,03 кг (28% на XI) 88,7% 2-аминопиримидина (I), который используют на следующей стадии.

2. 2-Карбометоксисульфаниламидопиримидин (III). К 67 г безводного дихлорэтана, 52,22 безводного пиридина и 30 г (0,28 мол) 88,7% I добавляют 76,6 г (0,3 мол) II, перекристаллизованного из дихлорэтана. Реакционную массу нагревают до 75° в течение 4 часов, после чего охлаждают до комнатной температуры и подкисляют по конго 18% соляной кислотой, кипятят 1 час, охлаждают до 5—10° и выдерживают при этой температуре 2 часа. Кристаллический осадок III отфильтровывают, промывают на фильтре водой и для более полного освобождения от следов пиридина взмучивают в 560 мл 1% раствора соляной кислоты, фильтруют и промывают водой до нейтральной реакции. Выход воздушно-сухого продукта 71,8 г (83,5%), т. пл. 237—239°.

3. 2-Сульфаниламидопиримидин (V). К раствору 30,6 г едкого натра в 495 мл воды прибавляют 71,8 г сухого карбометоксисульфазина (III). Смесь нагревают до 80° и выдерживают при этой температуре $1^1/_2$ часа. Если проба на конец омыления положительна (полное растворение продукта в избытке разбавленной соляной кислоты), реакционную массу нагревают с 2 г угля в течение 1 часа при 80°. Горячий раствор фильтруют и к фильтрату прибавляют 88,5 г 50% уксусной кислоты. Оставляют на 2 часа при 10—15°, сульфазин отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 54,1 г V, т. пл. 248—249°, который суспендируют в 378 мл воды, добавляют 20% раствор едкого натра до pH 8,0, нагревают 30 минут при 50—60° с 1,5 г угля и фильтруют. Из основного фильтрата и промывных вод добавлением 38 г 50% уксусной кислоты выделяют V, который после выдержки в течение 2 часов при 10—15° отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и сушат при 90°. Выход V 51,9 г (88,9% на III и 74,3% на I).

МЕТИЛСУЛЬФАЗИН

2-Сульфаниламидо-4-метилпиримидин.



$C_{11}H_{12}N_4O_2S$ М. в. 264,30

Синоним: сульфамеразин.

Белый с кремовым оттенком порошок, растворим в горячем спирте, в разбавленных кислотах и щелочах, не растворим в воде и эфире, т. пл. 232—235° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются *ВТУ-Ф № 1850-54*.

Метилсульфазин активен в отношении кокковых бактерий и кишечной палочки. Применяется при пневмониях, стрептококковых инфекциях, рожистом воспалении. Рекомендуется также при инфекциях, вызванных менингококками, кишечной палочкой. По действию близок к сульфазину и сульфадимезину. Всасывается быстрее, чем сульфазин, медленнее выделяется почками.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,5 г (список Б).

Синтез метилсульфазина (XI) основан на взаимодействии *п*-карбометоксиаминобензолсульфохлорида (IX) с 2-амино-4-метилпиримидином (VIII) [1]. Образующийся при этом 2-карбометоксисульфаниламидо-4-метилпиримидин (X) гидролизуется до 2-сульфаниламидо-4-метилпиримидина — метилсульфазина (XI) [2].

Исходный 2-амино-4-метилпиримидин (VIII) получают взаимодействием углекислого гуанидина (IV) с ацетоуксусным эфиром (V), заменой гидроксила в 2-амино-4-метил-6-оксипиримидине (VI) хлором и далее превращением 2-амино-4-метил-6-хлорпиримидина (VII) в VIII. Соединение IV синтезируют из дициандиамида (I) через гуанилмочевину (III).

1. Углекислый гуанидин (IV). 5,43 кг (59,5 мол) 92,07% I и 25 л воды нагревают до 57—58° и при размешивании добавляют 3,36 кг (31,2 мол) концентрированной серной кислоты, поддерживая температуру не выше 60°. Смесь нагревают при 95—98° 30 минут, охлаждают до 35—40° и обрабатывают небольшими порциями 4,46 кг (39,2 мол) 65% углекислого кальция до pH 10,0—11,0. Массу размешивают еще 30 минут и отфильтровывают от сернокислого кальция, который промывают горячей водой (2×2 л). Промывные воды объединяют с основным раствором и пропускают углекислый газ до исчезновения щелочной реакции на тимолфталеин, после чего раствор нагревают до кипения. Отгоняют воду при непрерывном пропускании углекислого газа до тех пор, пока проба раствора перестанет давать желтый осадок с никелевым реактивом, что указывает на отсутствие в растворе III *.

Раствор IV охлаждают, отфильтровывают от небольшого количества углекислого кальция и упаривают в токе углекислого газа. Выпа-

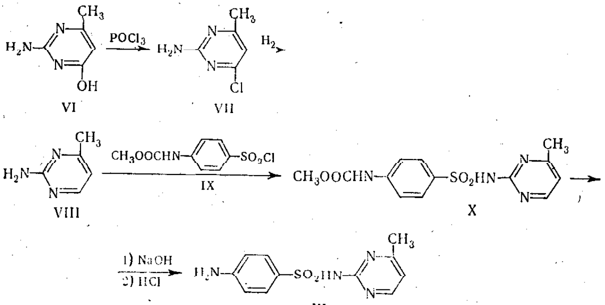
* Для приготовления никелевого реактива 10 г сернокислого никеля и 30 г лимонной кислоты растворяют в 150 мл воды и прибавляют 50 мл 25% раствора аммиака.

дающий во время упаривания IV отфильтровывают 3—4 раза. Последние 2 порции IV промывают горячим спиртом (по 250 мл). Получают 4 кг (68,5% на I) 91,36% IV.

$$\underset{\text{I}}{NH_2C(=NH)NHCN} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{II}}{[NH_2C(=NH)CONH_2]_2H_2SO_4} \xrightarrow{Ca(OH)_2}$$

$$\rightarrow \underset{\text{III}}{NH_2C(=NH)CONH_2} \xrightarrow{CO_2,\ H_2O} \underset{\text{IV}}{[NH_2C(=NH)NH_2]\cdot{}^1/_2H_2CO_3} \rightarrow$$

$$\xrightarrow[\text{V}]{CH_3COCH_2COOC_2H_5}$$



XI

2. 2-Амино-4-метил-6-оксипиримидин (VI). Смесь 30 л этанола, 4,8 кг (36,8 мол) 98,6% V, 3,64 кг (36,8 мол) 91% IV при перемешивании кипятят 10 часов, затем в течение 4 часов отгоняют 24—25 л спирта и после охлаждения прибавляют 10 л воды. Размешивают в течение 1 часа, выделившийся VI отфильтровывают, промывают 9 л воды и сушат. Выход 97,8% VI — 3,27 кг (82% на IV).

3. 2-Амино-4-метил-6-хлорпиримидин (VII). К 2,5 кг (16,4 мол) хлорокиси фосфора и 0,63 кг дихлорэтана при размешивании в течение 30—45 минут прибавляют 1 кг (7,9 мол) VI. Массу нагревают при 92—94° 2 часа до полного растворения осадка, охлаждают до 20° и выливают в 10 л воды и 15 кг льда. Перемешивают 2 часа при 20°, слой дихлорэтана отделяют от водного раствора гидрохлорида VII. Дихлорэтановый слой промывают водой (3×2 л) и промывные воды присоединяют к основному раствору. Раствор гидрохлорида VII обрабатывают 50 г угля и фильтруют. К фильтрату (20 л) добавляют 10 кг льда и при перемешивании 3—3,5 л 18% раствора аммиака до pH 8,0. Оставляют стоять на 12 часов. VII отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0,915 кг VII. Из маточного раствора после дополнительного стояния в течение 30 часов выделяют 68 г VII. Общий выход VII 0,983 кг (85% на VI), т. пл. 180—185° (в пределах 2°).

4. 2-Амино-4-метилпиримидин (VIII). Смесь 20,4 л (57,6 мол) 5% водного раствора аммиака, 1,5 кг (28,3 мол) хлористого аммония и 1 кг (6,83 мол) VII нагревают до 80° и в 2 приема вносят 1,4 кг (16,4 мол) 76,83% цинковой пыли, предварительно обработанной 5% соляной кис-

лотой и тщательно промытой водой. После добавления каждой порции цинковой пыли массу перемешивают в течение 2 часов, охлаждают до 60—70°, цинк отфильтровывают и промывают водой (2×1 л). Раствор VIII охлаждают до 20°, нейтрализуют 2,8 л (24,2 мол) соляной кислоты до pH 8,0 и затем пропускают в него 0,5 кг (7,81 мол) сернистого газа при 20—30° в течение 3—4 часов до pH 1,0—2,0.

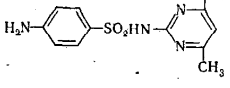
Бисульфитное соединение 2-амино-4-метилпиримидина отфильтровывают. Получают 1,3 кг влажного продукта, который для разложения смешивают с 0,815 л воды, обрабатывают 25% раствором едкого натра (2,35 кг) и перемешивают в течение 2 часов при 25—30°. VIII отфильтровывают и сушат. Выход 79,6% VIII 0,767 кг (82% на VII). VIII может быть перекристаллизован из дихлорэтана (1 : 10), т. пл. 159—161°.

5. 2-Карбометоксисульфаниламидо-4-метилпиримидин (X). Смесь 3,54 кг (45,4 мол) пиридина, 7 л дихлорэтана, 3,76 кг (27,5 мол) 79,6% VIII и 11,25 кг (43,8 мол) 97% IX нагревают при 45—50° и размешивании в течение 5 часов. Затем массу охлаждают до 20°, добавляют 8 л воды, размешивают 2 часа и оставляют стоять на 10—12 часов. Выпавший X фильтруют, промывают водой до бесцветного фильтрата. Получают 14,62 кг технического X, который используют на следующей стадии.

6. 2-Сульфаниламидо-4-метилпиримидин (XI). Раствор 14,62 кг X в 54 л (10,8 мол) 8% водного раствора едкого натра перемешивают в течение 2 часов при 78—80°. Затем добавляют 0,6 кг угля и 0,15 кг гидросульфита натрия, раствор размешивают без нагревания в течение 2 часов и фильтруют. К теплому раствору натриевой соли XI при перемешивании прибавляют 25% соляную кислоту до pH ~7,0 (12—13 л). Выделившийся XI отфильтровывают, промывают водой (2×6 л) и подвергают очистке. Для этого XI и 48 л (24,6 мол) 2% водного раствора едкого натра перемешивают 15—20 минут до полного растворения XI. Раствор обрабатывают 0,6 кг угля и 0,15 кг гидросульфита натрия при 40°, перемешивают в течение 2 часов, фильтруют и из раствора выделяют XI действием 3,07 л (23,6 мол) 25% соляной кислоты до pH 7,0. Выделившийся XI фильтруют, промывают водой и сушат. Выход XI 6,05 кг (83,5% на VIII), т. пл. 233—235°.

СУЛЬФАДИМЕЗИН

2-Сульфаниламидо-4, 6-диметилпиримидин.



$C_{12}H_{14}N_4O_2S$ М. в. 278,33

Синоним: сульфадимидин.

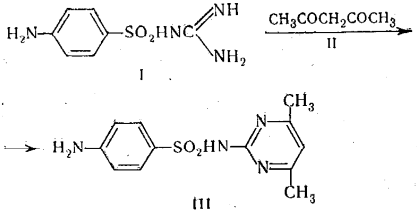
Белый или слегка желтоватый порошок, без запаха, практически не растворим в воде, эфире и хлороформе, легко растворим в разведенных кислотах и растворах щелочей, мало растворим в спирте, т. пл. 197—200°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 654).

Сульфадимезин обладает высокой антибактериальной активностью. Применяется при пневмококковых, стрептококковых, менингококковых инфекциях, а также при инфекциях, вызванных кишечной палочкой и другими микробами. Особенно показан при тяжелых пневмококковых инфекциях и при инфекциях мочевых путей.

Выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г (список Б).

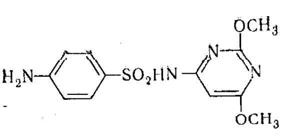
Сульфадимезин (III) получают конденсацией сульфанилгуанидина (сульгина) (I) с ацетилацетоном (II) в присутствии уксусной кислоты [1] или взаимодействием 4, 6-диметил-2-аминопиримидина с *п*-ацетиламинобензолсульфохлоридом и последующим омылением ацетильной защиты [2]. Первый метод является преимущественным.



2-Сульфаниламидо-4, 6-диметилпиримидин (III). 1,85 кг (8,22 мол) 95% I, 0,945 кг (8,5 мол) 90% II и 0,136 кг ледяной уксусной кислоты нагревают при перемешивании до 94—100°. При этой температуре начинается кипение. Перемешивание прекращают и массу кипятят 10 часов, затем продолжают кипячение при перемешивании еще 14 часов. Добавляют 2,5 л горячей (70—80°) воды и отгоняют в вакууме (250 мм) смесь не вошедшего в реакцию ацетилацетона с водой. Приливают еще 5,5 л воды (85—90°), перемешивают 1 час и в горячем состоянии отфильтровывают сульфадимезин (III), который подвергают очистке. Для этого технический III и 12 л воды нагревают до 40—50°, добавляют 2,7 кг 42% раствора едкого натра (pH 9,5—10,0), раствор нагревают до 75—85° и перемешивают с 200 г угля и 30 г гидросульфита натрия 30 минут. Профильтрованный раствор натриевой соли III обрабатывают при 70° соляной кислотой (~500 мл) до pH 6,7—7,0. После охлаждения до 20° выделившийся III фильтруют, промывают водой и сушат. Выход III 1,65 кг (с учетом III, выделенного из промывных вод), что составляет 69,8% на II и 77,7% на I (с учетом возврата не вошедшего в реакцию).

СУЛЬФАДИМЕТОКСИН

4-Сульфаниламидо-2,6-диметоксипиримидин.



$C_{12}H_{14}N_4O_4S$ **М. в. 310,34**

Синоним: мадрибон.

Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, без запаха, не растворим в воде, плохо растворим в спиртах, растворим в разбавленных минеральных кислотах, в растворах едких и углекислых щелочей, т. пл. 198—204° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3443-66.

Сульфадиметоксин — сульфаниламид длительного действия, мало токсичен, при приеме внутрь быстро всасывается. Применяется во всех случаях, когда показана сульфаниламидотерапия.

Выпускается в таблетках по 0,5 г (список Б).

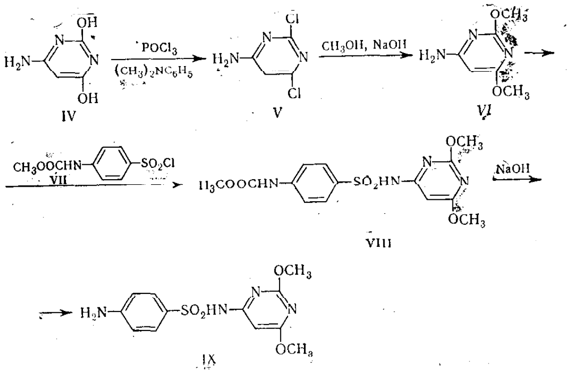
Имеются различные способы получения сульфадиметоксина. Один из них состоит во взаимодействии хлористого 2,6-диметоксипиримидил-4-триметиламмония с натриевым производным сульфаниламида, по другому — используется реакция 2, 4, 6-трихлорпиримидина с *п*-ацетиламинобензолсульфамидом в водном растворе едких щелочей [1]. Однако возможность использования этих вариантов ограничивается кожнонарывным действием указанных производных пиримидина, сложностью технологических процессов и сравнительно высокой стоимостью исходных веществ.

Значительно более перспективными являются методы, основанные на использовании 4-амино-2,6-диметоксипиримидина (VI) [2—4]. Последний конденсируют с 4-ациламинобензолсульфохлоридами в среде пиридина или дихлорэтана, гидролиз продукта конденсации приводит к сульфадиметоксину [5, 6].

Соединение VI получают по следующей схеме: циануксусная кислота (II), выделенная из ее натриевой соли (I), реакцией с мочевиной в уксусном ангидриде превращается в цианацетилмочевину (III), последняя при действии едкого натра переходит в 4-амино-2, 6-диоксипи-

$$\underset{\text{I}}{NCCH_2COONa} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{II}}{NCCH_2COOH} \xrightarrow[(CH_3CO)_2O]{NH_2CONH_2}$$

$$\rightarrow \underset{\text{III}}{NCCH_2CONHCONH_2} \xrightarrow[\text{2) HCl}]{\text{1) NaOH}}$$



римидин (IV) [7, 8]. Соединение IV может быть получено также путем конденсации циануксусного эфира и мочевины в присутствии алкоголята натрия.

4-Амино-2, 6-диоксипиримидин далее превращается в 4-амино-2, 6-дихлорпиримидин (V), из которого синтезируют VI [2, 3, 4, 6, 9].

1. Цианацетилмочевина (III). К 339 мл 31,6% (1 мол) водного раствора I прибавляют при размешивании в течение 20 минут 56,7 мл (0,52 мол) 60% серной кислоты, поддерживая температуру не выше 30°. После дополнительного размешивания в течение 20 минут к раствору II прибавляют при перемешивании 60,6 г (1 мол) мочевины и отгоняют в вакууме при 25 мм и температуре 50° (в массе) воду. Полученную сиропообразную массу охлаждают до 35° и прибавляют к ней 250 мл уксусного ангидрида. При этом температура снижается до 18—20°, масса становится жидкой и легко перемешивается, при дальнейшем перемешивании температура постепенно самопроизвольно повышается до 34—36°. Нагревают массу до 70° и перемешивают еще 2 часа. Смесь упаривают в вакууме, к остатку прибавляют 600 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывают и промывают водой. Выход III 119,3 г (94% на I).

2. 4-Амино-2, 6-диоксипиримидин (4-аминоурацил)(IV). К 337 мл (5,14 мол) 42% раствора едкого натра при 20—25° и перемешивании за 1 час прибавляют 119,3 г (0,939 мол) III, перемешивают при 20—25° 2½ часа, приливают 1 л воды, раствор фильтруют и нейтрализуют концентрированной соляной кислотой при 20° до pH 6,0. Через 3—5 часов выпадает кристаллический IV, который отсасывают, промывают 30 мл воды и сушат. Выход IV 106,7 г (97,3%) или 103,92 г 100% (86,2% на III).

3. 4-Амино-2, 6-дихлорпиримидин (V). К 0,825 кг (6,5 мол) I приливают 1,8 г диметиланилина, перемешивают 15—20 минут и при температуре не выше 35° постепенно прибавляют 3,56 л (39 мол) хлорокиси фосфора. Реакционную смесь кипятят 2 часа, охлаждают до 20° и постепенно выливают при перемешивании и температуре не выше 30° в 20 л воды. Для поддержания pH среды в пределах 3,5—3,8 одновременно приливают 25% раствора аммиака. Полученный раствор кипятят 1 час до прекращения выпадения осадка V, который отфильтровывают и промывают водой. Получают 0,77 кг (72% на IV) V, т. пл. 252—254°.

4. 4-Амино-2, 6-диметоксипиримидин (VI). 0,77 кг (4,7 мол) V и раствор 0,565 кг (14,1 мол) едкого натра в 7,7 л метанола кипятят при энергичном перемешивании 20 часов, после чего отгоняют 6,5 л метанола. К остатку прибавляют 3,5 л воды и отгонку продолжают до температуры в парах 100°. Массу охлаждают до 20°, осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 7,0 (в промывной воде) и сушат. Выход VI 0,592 кг (83% на V), т. пл. 144—147°.

5. 4-Карбометоксисульфаниламидо-2, 6-диметоксипиримидин (VIII). Нагревают смесь 15,5 г (0,1 мол) VI и 50 мл пиридина при 35—40° и перемешивании до полного растворения. Полученный раствор охлаждают до 15°, прибавляют в течение 30—35 минут 27,4 г (0,11 мол) VII и продолжают размешивание еще 2 часа при 20°. После этого массу нагревают 2 часа при 55—57°, охлаждают до 20° и при перемешивании приливают 90 мл воды. Реакционную смесь выливают в 138 мл 10% соляной кислоты, осадок отфильтровывают и промывают водой. Получают 35,7 г (97% на VI) VIII, т. пл. 183—192°.

6. 4-Сульфаниламидо-2, 6-диметоксипиримидин (IX). К 35,7 г (0,097 мол) VIII приливают при перемешивании 328 мл (0,378 мол) 4% водного раствора едкого натра, нагревают 1 час при 88—90°. Конец омы-

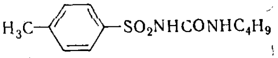
ления определяют по полному растворению выделяющегося при подкислении осадка в избытке разбавленной серной кислоты. Раствор охлаждают до 35° и приливают к нему при перемешивании 35 мл 10% соляной кислоты до pH 4,5. Выпавший IX отсасывают, промывают водой и сушат. Выход неочищенного IX 24,6 г (80,2% на VIII), т. пл. 190—192°.

Для получения фармакопейного сульфадиметоксина 24,6 г (0,793 мол) полученного выше IX, 123 мл (1,42 мол) соляной кислоты и 165 мл воды перемешивают до полного растворения осадка. Раствор обесцвечивают 2 г угля при 35—38°, отфильтровывают от угля, уголь промывают 10 мл воды. Фильтрат с промывной водой нейтрализуют при 25—30° 190 мл концентрированного раствора аммиака до pH 6,0. После выдержки в течение 30 минут при температуре 20° кристаллический осадок IX отсасывают, промывают водой (2×10 мл) и сушат.

Получают 22,14 г (90% от взятого для очистки продукта) IX, т. пл. 199—201°.

БУТАМИД

N-(*п*-Толуолсульфонил)-N'-*н*-бутилмочевина.



$C_{12}H_{18}N_2O_3S$ **М. в. 270,35**

Синонимы: толбутамид, орабет, толбузал.

Белый кристаллический порошок, без запаха или с очень слабым запахом, слегка горького вкуса, не растворим в воде, растворим в спирте, ацетоне, хлороформе, плохо растворим в эфире, т. пл. 126—130°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 147).

Бутамид уменьшает содержание сахара в крови и выделение его с мочой у больных сахарным диабетом. Применяется для лечения сахарного диабета, главным образом у лиц пожилого возраста.

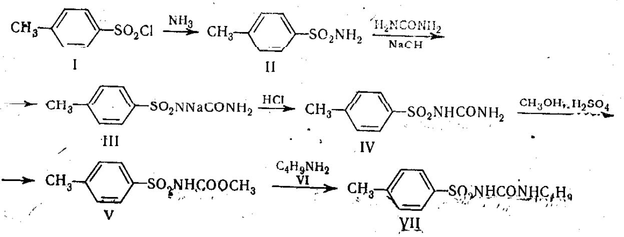
Выпускается в таблетках по 0,5 г (список Б).

Бутамид (VII) может быть получен взаимодействием трибутилфосфата и циановокислого калия при 260° с последующим нагреванием образующегося *н*-бутилизоцианата с натриевой солью *п*-толуолсульфамида в среде хлорбензола [1, 2].

По другому варианту в качестве исходного продукта применяют *п*-толуолсульфоуретилан (V), который при температуре 105—110° образует с бутиламином (VI) бутамид [2].

п-Толуолсульфоуретилан (V) можно приготовить двумя способами: взаимодействием *п*-толуолсульфамида (II) с мочевиной и едким натром в хлорбензоле с последующей обработкой образующейся *п*-толуолсульфомочевины (IV) метанолом и серной кислотой или действием метилового эфира хлоругольной кислоты на натриевую соль *п*-толуолсульфамида в среде толуола.

Учитывая отсутствие готового *н*-бутилизоцианата и высокую токсичность метилового эфира хлоругольной кислоты, для промышленного производства бутамида оптимальной является следующая схема синтеза [2].



1. *п*-Толуолсульфамид (II). К нагретой до 30—40° смеси 24 л воды и 14,2 кг (63 мол) 84,6% I прибавляют 17,12 кг 25% водного аммиака, перемешивают 3 часа при 40°, после чего оставляют без перемешивания на 10—12 часов. Выделившийся II отфильтровывают, промывают 10 л воды и прибавляют к раствору 6 кг (63 мол) 42% едкого натра в 45 л воды. Массу нагревают до 80°, прибавляют 0,3 кг угля, перемешивают 20 минут и фильтруют. К фильтрату при 60—70° и перемешивании прибавляют 8,4 кг (63,3 мол) 27,5% соляной кислоты до слабокислой реакции по конго, охлаждают до 20°, выделившийся II отфильтровывают и промывают 20 л воды. Получают 9,59 кг (88% на I) II, т. пл. 137—138°.

2. *п*-Толуолсульфомочевина (IV). К нагретой до 60° смеси 30 л безводного хлорбензола и 1,26 кг (30 мол) 96% едкого натра прибавляют 5,136 кг (30 мол) II и 1,82 кг (30 мол) мочевины, нагревают до 110—115°. При этом отгоняется вода с хлорбензолом. Процесс продолжают ~2 часа. Отогнанный хлорбензол отделяют от водного слоя и возвращают в реакционную массу. Когда температура поднимается до 115°, оставляют на 6 часов, затем охлаждают до 20° и отфильтровывают выпавший осадок натриевой соли *п*-толуолсульфомочевины (III) (8 кг), который растворяют в 64 л воды. Раствор нагревают до 50° и выделяют IV осторожным прибавлением 4,18 кг (31,5 мол) 27,5% соляной кислоты до слабокислой реакции по конго. Реакционную массу охлаждают до 20°, IV отфильтровывают и промывают 10 л воды до нейтральной реакции по конго. Получают 5,75 кг (85% на II и 74,8% на I) 95% IV, т. пл. 179—181°.

Очистка и выделение IV в условиях, когда имеет место длительное нагревание продукта в растворах, приводят к частичному гидролизу, снижению выхода и ухудшению качества IV.

Получение IV существенно упрощается при проведении реакции в твердой фазе при 130—135°, что позволяет исключить применение хлорбензола, сократить длительность процесса в 3 раза и устранить образование побочных продуктов за счет гидролиза III [3, 4]. Процесс осуществляют следующим образом. В шаровой мельнице размешивают в течение 2 часов смесь 14 кг II, 5,2 кг мочевины и 3,5 кг едкого натра, затем нагревают при 130—135° 3 часа до прекращения выделения аммиака. Полученную III растворяют в 80 л воды при 25° и из раствора выделяют соляной кислотой IV. Выход 15,8 кг (90% на I).

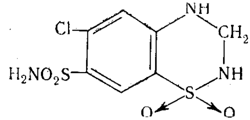
3. *п*-Толуолсульфонилуретилан (V). 3.383 кг (15 мол) 95% IV смешивают с 16,5 л метанола и реакционную массу нагревают 1 час при 64° с перемешиванием. Затем прибавляют в течение 15 часов спиртовой раствор серной кислоты [из 4,37 л метанола и 0,77 кг (7,5 мол) 95% серной кислоты], дают выдержку при перемешивании и 64° в течение 2 ча-

сов, охлаждают до 20°, отфильтровывают сульфат аммония и промывают его 0,5 л метанола. От фильтрата и промывного спирта отгоняют 17,4 л метанола, к остатку прибавляют при перемешивании 8 л горячей воды (60—70°) и через 30 минут охлаждают до 20°, при этом V выпадает в осадок. Прибавляют осторожно, во избежание вспенивания, в течение 30 минут раствор 0,96 кг (8,6 мол) 95% соды в 7 л воды до слабощелочной реакции на фенолфталеин. При дополнительном размешивании в течение 20 минут V переходит в раствор, а в осадке остается II, если он содержался в IV или образовался в результате омыления V. Осадок II отфильтровывают и промывают 2 л воды. К нагретому до 40—45° раствору, объединенному с промывной водой, прибавляют в течение 30—40 минут 4,32 кг (17,1 мол) 14,6% соляной кислоты до слабокислой реакции по конго. При этом выпадает V, охлаждают до 20°, V отфильтровывают и промывают 10 л воды. Получают 2,58 кг (75% на IV и 50,1% на I) V, т. пл. 105—107°.

4. **N-(п-Толуолсульфонил)-N′-н-бутилмочевина (VII).** Смесь 13,5 кг (58 мол) V, 40 л толуола, 4,27 кг (61 мол) VI нагревают до кипения и 2 часа отгоняют летучие продукты через обратный холодильник. Это позволяет повысить температуру реакционной массы до 104°. Через 1 час бутамид экстрагируют из толуольного раствора 39 л 6% раствора едкого натра. Из полученного экстракта выделяют соляной кислотой VII, который очищают переосаждением из 5% раствора соды соляной кислотой. Выход VII 13,7 кг (86% на V), т. пл. 127—128,5°.

ДИХЛОТИАЗИД *

6-Хлор-7-сульфамил-3, 4-дигидро-1, 2, 4-бензотиадиазин-1,1-диокись.



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ М. в. 297,75

Синонимы: гидрохлортиазид, гипотиазид, дигидрохлортиазид.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха, очень мало растворим в воде, спирте и метаноле, не растворим в хлороформе и эфире, растворим в ацетоне, диметилформамиде и растворах едких щелочей, т. пл. 257—262°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 2932-62.

Дихлотиазид — высокоэффективный нертутный диуретик, более активный, чем хлортиазид. Применяется внутрь при застойных явлениях в малом и большом круге кровообращения, связанных с сердечно-сосудистой недостаточностью, циррозах печени, нефрозах и нефритах, токсикозах беременности, гипертонической болезни.

Выпускается в таблетках по 0,025 г (список Б).

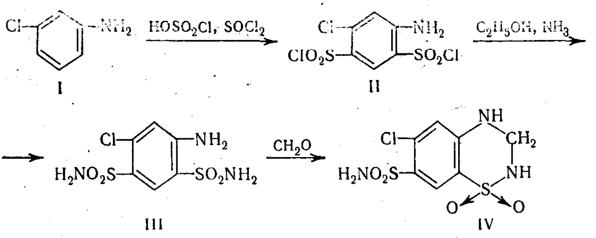
Дихлотиазид (IV) получают хлорсульфированием м-хлоранилина (I), последующим амидированием образовавшегося 3-хлор-4, 6-дисульфо-

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Н. В. Савицкой.

хлоридоанилина (II) и конденсацией 3-хлор-4, 6-дисульфамиланилина III с формалином.

I хлорсульфируют избытком хлорсульфоновой кислоты обычно с добавлением поваренной соли или тионилхлорида [1—6]. Амидирование II осуществляют жидким аммиаком, концентрированным водным раствором аммиака или спиртовым раствором аммиака [2, 7].

Конденсацию III с формалином проводят в водных растворах в присутствии кислот или щелочей или в неводных растворителях: ацетоне, диметилформамиде, диметиловом эфире, диэтиленгликоле, диметилкарбиноле и др. в присутствии хлористого водорода или хлористого аммония [2, 8, 9].



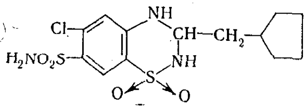
1. 3-Хлор-4, 6-дисульфохлоридоанилин (II). К охлажденным до —6—8° 500 г (4 мол) 92,94% хлорсульфоновой кислоты за 30 минут прибавляют 63,8 г (0,5 мол) *м*-хлоранилина так, чтобы температура массы была не выше 0°. Смесь нагревают в течение 9 часов при 120°, охлаждают до 20°, за 15 минут добавляют 178,5 г (1,5 мол) тионилхлорида и нагревают в течение 2 часов при 65°. Охлаждают до 20°, выливают в 1,5 кг льда при температуре смеси не выше 0°, осадок быстро отфильтровывают и промывают водой. Получают около 300 г 50% пасты II.

2. 3-Хлор-4, 6-дисульфамиланилин (III). К охлажденному до —6° раствору 120 г газообразного аммиака в 600 мл абсолютного спирта добавляют пасту II при температуре реакционной массы не выше 0° и затем нагревают 1½ часа при 60°. Спирт отгоняют в вакууме, осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой и сушат при 100°. Получают 93 г III (65% на I), т. пл. 250—252°. Для очистки III растворяют при 60° в 850 мл воды, содержащей 27,5 г 95% едкого натра, добавляют 10 г угля, перемешивают 30 минут, отфильтровывают и фильтрат подкисляют 150 мл разбавленной (1 : 1) соляной кислоты до pH 2,0. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при 100°. Получают 91 г (63,6% на I) III, т. пл. 253—254,5°.

3. 6-хлор-7-сульфамил-3, 4-дигидро-1, 2, 4-бензотиадиазин-1, 1-диоксид (IV). Смесь 60 г (0,21 мол) III, 18,16 г (0,224 мол) 37% формалина и 300 мл воды кипятят в течение 2 часов. Реакционную массу охлаждают до 20°, осадок отфильтровывают и промывают водой (4×30 мл). Получают 62 г IV, т. пл. 254—255,5°. Для очистки его растворяют при 20° в 264 мл воды, содержащей 16,6 г 95% едкого натра, прибавляют 2 г угля, перемешивают 30 минут, фильтруют и подкисляют 18% соляной кислотой до pH 3,0. Выпавший в осадок IV отфильтровывают, промывают водой и сушат при 70°. Получают 55,07 г (88,6% на III) IV, т. пл. 260—261°.

ЦИКЛОМЕТИАЗИД *

3-Циклопентилметил-6-хлор-7-сульфамил-3, 4-дигидро-1, 2, 4-бензоатиадиазин-1, 1-диоксись.



$C_{13}H_{18}ClN_3O_4S_2$ М. в. 379,89

Синонимы: циклопентиазид, навидрекс.

Белый или белый с легким желтоватым оттенком порошок, без запаха или со слабым запахом, очень мало растворим в воде и эфире, не растворим в хлороформе и бензоле, легко растворим в спирте, ацетоне и растворах едких щелочей, т. пл. 225—232° (разл.) (*в пределах 2°*).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 3412-66.

Циклометиазид — активный диуретик и салюретик, превосходящий дихлотиазид примерно в 100 раз. Как и дихлотиазид, применяется внутрь при застойных явлениях, связанных с сердечно-сосудистой недостаточностью, циррозах печени, нефрозах и нефритах, при отеках, вызываемых гормонами коры надпочечников, при гипертонической болезни.

Выпускается в таблетках по 0,0005 г (список Б).

Циклометиазид (XI) можно получать взаимодействием циклопентилуксусного альдегида (VII) с 3-хлор-4, 6-дисульфамиланилином (X) в кислой водно-спиртовой среде [1, 2]. Однако этот метод трудно осуществим в производственных условиях, в связи с чем были разработаны два новых способа получения VII. По первому варианту циклопентилацетонитрил (V) восстанавливают диизобутилалюминийгидридом с последующим разложением комплекса альдимина (VI) *серной кислотой* [3, 4]. По второму способу VII получают при реакции V с дианилинэтаном (VIII) и водородом в присутствии никеля Ренея [5, 6]. Образующийся 1, 3-дифенил-2-циклопентилметил-тетрагидроимидазол (IX) гидролизуют соляной кислотой.

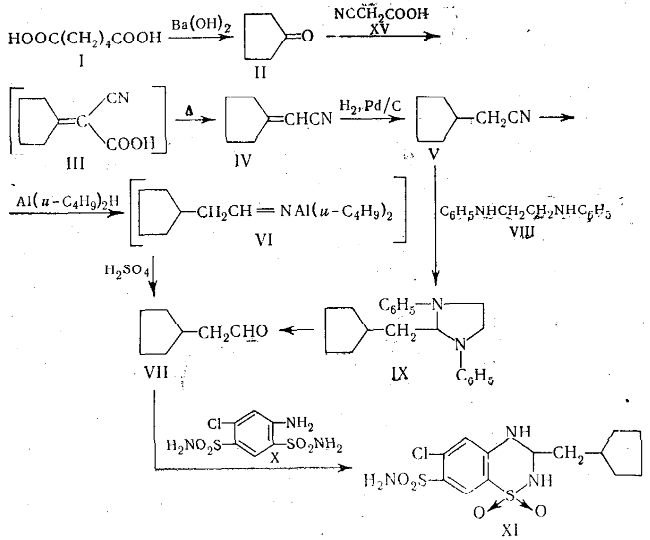
V получают пиролизом адипиновой кислоты (I) в присутствии гидрата окиси бария с последующей конденсацией образовавшегося циклопентанона (II) с циануксусной кислотой, декарбоксилированием полученной циклопентилиденциануксусной кислоты (III) и гидрированием циклопентилиденацетонитрила (IV) [1, 7, 8].

1. Циклопентанон (II). 2 кг (13,65 мол) 99,9% I и 0,1 кг гидрата окиси бария за 4 часа нагревают до 280—290° и выдерживают в течение 4—5 часов до прекращения отгонки II в смеси с водой. К водному раствору II добавляют 92 г хлористого натрия, перемешивают *30 минут* и отстаивают 1 час. Верхний слой — II — используют на следующей стадии. Получают 1045 кг 94,96% II (86,1% на I).

2. Циклопентилиденацетонитрил (IV). К *3,29* кг (*10,3 мол*) *37,4%* серной кислоты за 30 минут порциями прибавляют при 20—30° 3,89 кг (20,4 мол) 56% натриевой соли циануксусной кислоты (XV). Перемешивают еще 30 минут, раствор XV фильтруют и упаривают в вакууме

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Н. В. Савицкой.



при 20—30 мм и 50° в бане до прекращения отгонки воды (6—8 часов). Отгоняют 2,6 л воды. К остатку (3,06 кг) XV добавляют 1,537 кг (18,3 мол) II, 0,273 кг уксуснокислого аммония, 3 л бензола и реакционную массу нагревают при перемешивании и кипении (86°) 18—21 час до почти полного отделения воды. (Отделяется 238 мл воды, т. е. 2 мл за 1 час.) От реакционной массы, нагретой за $2^1/_2$—3 часа до 125—140°, отгоняют бензол, затем выдерживают ее при этой температуре до прекращения выделения углекислого газа. Остаток после декарбоксилирования растворяют в 3 л изопропилового спирта, фильтруют, промывают 0,5 л изопропанола и получают 4,97 л раствора IV. Отгоняют изопропиловый спирт при 80—82°. Остаток перегоняют при 95—97° (32—34 мм). Получают 1,486 кг (76% на II) IV.

3. **Циклопентилацетонитрил (V).** 0,847 кг (7,9 мол) IV, 1,33 г 100% палладия, осажденного на карбонате кальция, и 1,58 л абсолютного изопропилового спирта гидрируют при 20—25° и начальном давлении 15 атм. до прекращения поглощения водорода (10—13 часов). Катализатор отфильтровывают и промывают 0,08 л абсолютного изопропанола. Спиртовой раствор V упаривают при 81,5—82°, остаток перегоняют при 95—104° (42—45 мм). Получают 0,799 г (92,4% на IV) 99,7% V, n_D^{20} 1,4470—1,4490; d_{20} 0,905.

4. **Циклопентилуксусный альдегид (VII).** а) К раствору 0,12 кг (1,09 мол) V в 0,2 л бензола, охлажденному до 10—13°, при работающей мешалке в токе азота постепенно (1—$1^1/_2$ часа) прибавляют раствор 0,334 кг (1,22 мол) диизобутилалюминийгидрида в 0,17 л безводного бензола, поддерживая температуру 16—20.° Затем реакционную массу перемешивают 30 минут при комнатной температуре и полученный комплекс альдимина (VI) добавляют при 15—20° с энергичным перемеши-

ванием в течение 40—60 минут к охлажденному до 10—15° раствору 0,321 кг (3,14 мол) 96% серной кислоты в 3,7 л воды. Затем в течение 30 минут температуру поднимают до 30° и продолжают перемешивание еще 30 минут. Образовавшийся во время разложения VI осадок переходит при этом в раствор, pH которого около 4,0. Нижний водный слой отделяют и экстрагируют бензолом (2×0,65 л). Бензольные растворы промывают 0,28 л 9% раствора бикарбоната натрия до pH 7,0—7,5, затем насыщенным раствором хлористого натрия (2×0,5 л) до нейтральной реакции и сушат в течение нескольких часов 0,2 кг сульфата натрия. Бензол отгоняют в вакууме при 140—150 мм и 50—60° (в бане) в токе азота. Остаток перегоняют при 59—75° (39—40 мм) в токе азота. Получают 90,7 г (74% на V) VII.

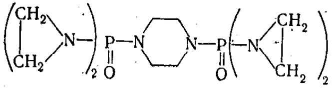
б) 0,32 кг (1,47 мол) 97,7% дианилинэтана (VIII), 0,863 л абсолютного изопропанола, 0,199 кг (1,77 мол) V, 0,098 кг никеля Ренея и 0,206 кг (3,37 мол) ледяной уксусной кислоты гидрируют водородом при начальном давлении 10 атм. и 45—50° до поглощения 100—110% рассчитанного количества водорода (11—13 часов). По окончании реакции добавляют 0,9 л бензола, перемешивают до растворения IX, отфильтровывают от катализатора и промывают его 0,1 л бензола. К фильтрату при 20—30° постепенно приливают 3,95 л соляной кислоты (1 : 1) и перемешивают 30—40 минут. Выделившийся дигидрохлорид VIII отфильтровывают и промывают бензолом (2×0,5 л и 1×0,3 л). Бензольный слой отделяют, а водный экстрагируют 0,3 л бензола. Объединенные бензольные экстракты обрабатывают при перемешивании в течение 10—15 минут 0,67 л соляной кислоты (1 : 1), промывают 0,76 л насыщенного раствора бикарбоната натрия до pH 7,5 и 2 раза по 0,76 л насыщенного раствора хлористого натрия до pH 7,0. Полученный бензольный раствор VII обрабатывают в течение 10 минут 5 г угля, фильтруют, уголь промывают 0,01 л бензола. Получают 2,235 л 4,6% бензольного раствора, содержащего 103 г 100% (50,2% на V) VII.

5. 3-Циклопентилметил-6-хлор-7-сульфамил-3, 4-дигидро-1, 2, 4-бензотиадиазин-1, 1-диоксид (XI). а) Из перегнанного VII. К нагретой до 65° смеси 0,212 кг (0,729 мол) X и раствора 1,48 л 6 н. соляной кислоты в 1,48 л спирта быстро приливают 0,114 кг (0,741 мол) 72,7% VII. При этом X полностью растворяется и почти тотчас же начинает выпадать XI. Реакционную массу перемешивают 30 минут при 65—70°, охлаждают до 5—10° и через 10—12 часов осадок отфильтровывают, промывают 2,5 л воды и перекристаллизовывают из 1,5 л спирта с 30 г угля. После отделения угля фильтрат охлаждают до 30—40° и прибавляют 1,6 л дистиллированной воды. Охлаждают до 5°, через 10—12 часов осадок XI отфильтровывают, промывают дистиллированной водой (3×0,16 л), 0,1 л охлажденного 50% спирта и сушат при 70—80°. Получают 0,24 кг (85,5% на VII) XI.

б) Из бензольного раствора VII. К нагретой до 65° смеси 0,51 кг (1,78 мол) X, 4,5 л этанола, 0,7 л воды и 1,94 л 35% соляной кислоты прибавляют бензольный раствор 0,203 кг (1,81 мол) VII (4,5 л). X растворяется, и через несколько минут выпадает XI. Реакционную массу выдерживают 30 минут при 67—68°, затем охлаждают до 5—10° и оставляют на 10—12 часов. Осадок отфильтровывают, промывают 4,6 л воды до нейтральной реакции. Полученный XI (1,06 кг) растворяют при кипении в 4,18 л спирта, добавляют 0,065 кг угля, кипятят 10—15 минут, фильтруют, промывают 0,12 л спирта и к фильтрату при 40° приливают 4,68 л дистиллированной воды. Охлаждают до 5° и выдерживают 10—12 часов. Фильтруют XI, промывают 0,48 л дистиллированной воды и 0,2 л охлажденного 50% спирта. Сушат при 70—80°. Получают 0,556 кг (80% на VII, 24% на I) XI, т. пл. 229—231°.

ДИПИН

Тетраэтиленимид 1, 4-пиперазиндифосфорной кислоты.



$C_{12}H_{24}N_6O_2P_2$ М. в. 346,32

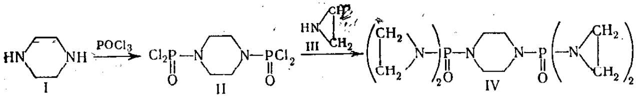
Белый кристаллический порошок, растворим в воде, спирте и хлороформе, практически не растворим в эфире, т. пл. 187—190°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 300-62 (1963, сб. 1, стр. 77).

Дипин — цитостатический препарат, применяется при хроническом лимфолейкозе.

Выпускается в герметически закрытых флаконах, содержащих 1 стерильную таблетку по 0,02; 0,04 г (список А).

Дипин (IV) впервые синтезирован и изучен одновременно и независимо в СССР [1, 2] и в США [3]. Исходным веществом для его получения служит безводный пиперазин (I). Взаимодействием I с хлорокисью фосфора в среде хлороформа получают 1, 4-бис-(дихлорфосфонил)-пиперазин (II), который без выделения обработкой водно-щелочным раствором этиленимина (III) превращают в IV [4].



1. 1,4-Бис-(дихлорфосфонил)-пиперазин (II). К раствору 456 г (2,98 мол) хлорокиси фосфора в 1,8 л хлороформа прибавляют при —4—6° и перемешивании раствор 256 г (2,98 мол) безводного пиперазина в 2,02 л хлороформа. После выдержки в течение получаса при —4° дигидрохлорид пиперазина отфильтровывают, промывают хлороформом (2×0,5 л) и получают 4,6 л (346 г, 1,08 мол) 7,52% хлороформного раствора II, который используют на стадии 3.

2. Этиленимин (III). К 0,72 кг (0,67 мол) 98% гидрохлорида хлорэтиламина (V) прибавляют 4,08 кг (19,7 мол) 27% водного раствора едкого кали, осторожно нагревают до 50° и выдерживают при этой температуре 1 час. Получают 4,1 л (0,197 кг, 4,59 мол) 4,8% водно-щелочного раствора III.

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Т. С. Сафоновой.

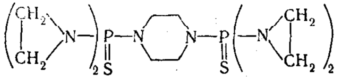
Гидрохлорид хлорэтиламина (V) раздражает слизистые оболочки и кожу. Этиленимин (III) обладает кожнонарывным действием, вызывает острое воспаление слизистых оболочек носа, горла и верхних дыхательных путей. В случае попадания III на кожу его необходимо немедленно смыть сильной струей воды. Работу с III и V проводят в перчатках, защитных очках, фартуке, при хорошей вентиляции.

3. Тетраэтиленимид 1,4-пиперазиндифосфорной кислоты (IV). К 4,1 л 4,8% водно-щелочного раствора III прибавляют в течение 3 часов при —4—8° и перемешивании 4,6 л 7,52% хлороформного раствора II, перемешивают 30—40 минут, хлороформный раствор отделяют, а водно-щелочной — экстрагируют хлороформом (2×1 л). Хлороформные экстракты объединяют, сушат поташом, прибавляют 50 г угля, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток смешивают с 0,75 л ацетона, осадок отфильтровывают, сушат при 50—60° и перекристаллизовывают из бензола. Выход IV 0,288 кг (76,5% на II), т. пл. 187—190°.

При попадании на кожу и слизистые оболочки IV может вызывать раздражение, при работе с ним — соблюдать те же предосторожности, что и с III.

ТИОДИПИН

Тетраэтиленимид 1, 4 пиперазиндитиофосфорной кислоты.



$C_{12}H_2N_6P_2S_2$ **М. в. 378,45**

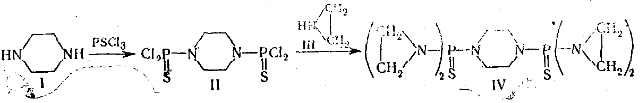
Белый кристаллический порошок, растворим в хлороформе, практически не растворим в воде, спирте и ацетоне, т. пл. 203—206°. (Капилляр опускают в прибор при температуре 200°.)

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3316-65.

Тиодипин — оригинальный отечественный цитостатический препарат, применяется внутрь при хроническом лимфолейкозе, хронических формах миелолейкоза, устойчивых к миелосану, а также при лимфогранулематозе у детей [1].

Выпускается в таблетках по 0,005 и 0,01 г (список А).

Исходным веществом в синтезе тиодипина (IV) служит пиперазин (I). При взаимодействии I с тиофосфохлоридом в хлороформе получают 1, 4-бис-(дихлортиофосфонил)-пиперазин (II), который без выделения обработкой водно-щелочным раствором этиленимина (III) превращают в IV [2].



1, 4-Бис-(дихлортиофосфонил)-пиперазин (II). К раствору 0,603 кг (3,06 мол) тиофосфохлорида в 2,4 л безводного хлороформа прибавляют при —4° и перемешивании раствор 308 г (3,58 мол) безводного пиперазина (I) в 2,4 л хлороформа. Реакционную массу перемешивают 2 часа (до исчезновения щелочной реакции) при 18—20°, дигидрохлорид пиперазина отфильтровывают и промывают хлороформом

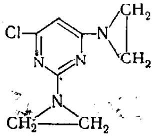
(3×0,5 л). Хлороформные растворы объединяют, промывают водой до pH 5,0—6,0, прибавляют 50 г угля, фильтруют и получают 5,5 л хлороформного раствора, содержащего 431 г II, который используют при синтезе IV.

2. Тетраэтиленимид 1,4-пиперазиндитиофосфорной кислоты (IV). К водно-щелочному раствору, содержащему 216 г (5,02 мол) III (полученному, как описано при синтезе дипина) прибавляют в течение 2 часов при —4—6° и перемешивании охлажденный до 5° хлороформный раствор, содержащий 431 г (1,14 мол) II. После выдержки реакционной массы в течение 1 часа при —4° охлаждение прекращают, перемешивают 4 часа и оставляют на 12 часов при 18—20°. Хлороформный раствор отделяют, а водно-щелочной — экстрагируют хлороформом (2×0,5 л). Хлороформные экстракты объединяют, промывают водой до нейтральной реакции, сушат поташом, добавляют 50 г угля и фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме и остаток перекристаллизовывают из диметилформамида. Выход IV 260 г (60,5% на II), т. пл. 205—206°.

При работе с IV необходимо соблюдать осторожность и избегать попадания его на руки.

ЭТИМИДИН

2, 4-Диэтиленимино-6-хлорпиримидин.



$C_8H_9ClN_4$ М. в. 196,65

Белый мелкокристаллический порошок, со специфическим запахом, трудно растворим в воде, растворим в эфире, спирте, ацетоне и хлороформе, т. пл. 95—98°.

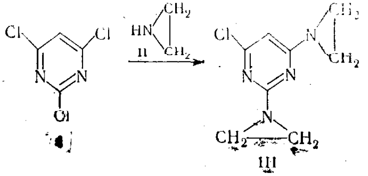
Водные растворы препарата легко гидролизуются, поэтому их готовят непосредственно перед употреблением.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 468-62 (1963, сб. 2, стр. 13).

Этимидин — цитостатический препарат алкилирующего типа действия. Применяется при раке яичников и бронхогенном раке легкого.

Выпускается в стерильном виде в запаянных ампулах, содержащих по 0,006 г кристаллического препарата (список А).

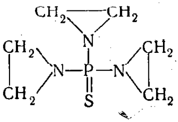
Синтез этимидина (III) осуществляют взаимодействием 2, 4, 6-трихлорпиримидина (I) с этиленимином (II) в присутствии триэтиламина в бензоле [1].



2,6-Диэтиленимино-4-хлорпиримидин (III). К смеси 51 г (1,18 мол) II, 87 г (0,84 мол) 98% триэтиламина и 504 мл бензола при перемешивании прибавляют за 25 минут при 20—30° раствор 80 г (0,42 мол) 96% I в 80 мл бензола. Реакционную массу перемешивают еще 3 часа при 20—30°. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают бензолом (3×60 мл). Бензольные маточники (640 мл) оставляют на 12—15 часов и выпавший осадок вновь отфильтровывают. Бензольный фильтрат упаривают до объема 20 мл. Кашицеобразную массу фильтруют, осадок промывают бензолом, растворяют при 40° в 140 мл бензола, отфильтровывают от полимерного продукта и упаривают до $^{1}/_{3}$ первоначального объема. Осадок III вторично растворяют в бензоле (120 мл) при 40°, раствор фильтруют от полимера и часть бензола отгоняют в вакууме. Выкристаллизовывается чистый III. Общий выход III 42 г (48,5%), т. пл. 95—97°.

ТИОФОСФАМИД

Триэтиленимид тиофосфорной кислоты.



$C_6H_{12}N_3PS$ М. в. 189,22

Синонимы: ТиоТЭФ, ТиоТЭПА.

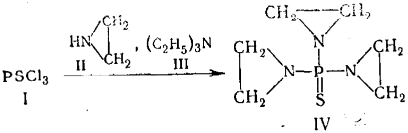
Белый кристаллический порошок, растворимый в воде, спирте, хлороформе, бензоле и эфире, чувствителен к углекислоте воздуха, т. пл. 52—57°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 694).

Тиофосфамид применяется при злокачественных опухолях яичника, раке молочной железы, хроническом лимфолейкозе и миелолейкозе (лейкемическая форма), лимфогранулематозе.

Выпускается в герметически закрытых стерильных флаконах, содержащих 0,01 или 0,02 г препарата в порошке или таблетках (список А).

Тиофосфамид (IV) получают взаимодействием тиофосфорхлорида (I) с этиленимином (II) в среде безводного бензола или эфира в присутствии триэтиламина (III) [1—3]. В другом варианте используют водно-щелочный раствор II, получаемый обработкой гидрохлорида 2-хлорэтиламина раствором едкого кали [4].



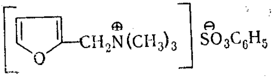
Триэтиленимид тиофосфорной кислоты (IV). а) К раствору 12,9 г (0,39 мол) II и 30,3 г (0,26 мол) III в 180 мл безводного бензола прибавляют в течение 2 часов при 5—10° раствор 16,9 г (0,081 мол) I в 80 мл бензола. После выдержки в течение 2 часов при 5—7° гидрохлорид III отфильтровывают и раствор упаривают в вакууме. Остаток растворяют в эфире, эфирный раствор охлаждают до —50—55°, осадок отфильтровывают, промывают охлажденным эфиром и сушат в вакууме при 20—25°. Выход IV 11,3 г (60%).

б) К 9,4 л 2,45% водно-щелочного раствора II, полученного, как указано при синтезе дипина, прибавляют в течение 2 часов при —6—2° 305 г (1,46 мол) I. После выдержки реакционной массы в течение получаса при 0—2° экстрагируют при 5—10° бензолом, бензольный раствор сушат поташом, прибавляют 25 г угля, фильтруют и упаривают в вакуме при 30°. Кристаллы отфильтровывают, промывают охлажденным петролейным эфиром и перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход IV 0,235 кг (70% на II).

Тиофосфамид токсичен. Раздражает слизистые оболочки и кожу. О мерах предосторожности при работе с II и 2-хлорэтиламином см. статью «Дипин».

БЕНЗАМОН

Фурфурилтриметиламмоний бензосульфонат.



$C_{14}H_{19}NO_4S$ М. в. 297,38

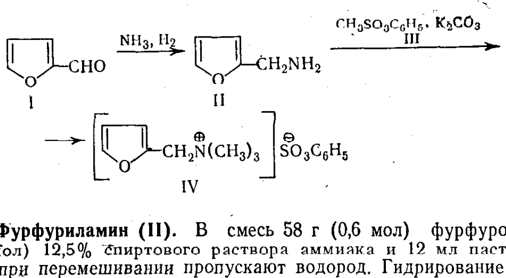
Белый или желтоватый кристаллический порошок, с характерным запахом третичного амина, легко растворим в воде и спирте, трудно — в хлороформе, не растворим в эфире, т. пл. 132—134°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 282-62 (1963, сб. 2, стр. 31).

Бензамон — оригинальный отечественный холиномиметический препарат, оказывает сильное миотическое действие, снижает внутриглазное давление. Применяется для лечения глаукомы.

Выпускается в виде 3% и 10% растворов и мазей (список А).

Бензамон (IV) получают восстановительным аминированием фурфурола (I) в присутствии никеля Ренея с последующим метилированием образующегося фурфуриламина (II) метиловым эфиром бензолсульфокислоты (III) [1, 2]. Для восстановительного аминирования может быть использован также жидкий аммиак и процесс проведен под давлением (50—90 атм.) и при нагревании до 70° [3].



1. Фурфуриламин (II). В смесь 58 г (0,6 мол) фурфурола, 128 г (0,88 мол) 12,5% спиртового раствора аммиака и 12 мл пасты никеля Ренея при перемешивании пропускают водород. Гидрирование заканчивается через 16—18 часов, после поглощения 10—11 л водорода. Катализатор отфильтровывают и промывают 10—15 мл спирта. Спирт отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 41,6 г II, т. кип. 94—96° (40 мм), который высушивают едким кали и перегоняют над едким барием при той же температуре. Выход 32 г (55%) II.

2. Фурфурилтриметиламмоний бензосульфонат (IV). К 423 мл (0,31 мол) 10% водного раствора поташа и 60 г (0,31 мол) 50% II при перемешивании и температуре 25—26° медленно прибавляют 120 г (0,7 мол) III, т. кип. 148—154° (10—15 мм). Затем вносят 32,7 г (0,24 мол) безводного поташа и продолжают прибавление второй половины (120 г) III. При этом следят за тем, чтобы реакционная масса оставалась щелочной.

По окончании загрузки размешивают 2 часа при 23—25°, затем в течение часа нагревают до 35° и выдерживают 1½ часа при 35—40°, после чего в течение 1 часа нагревают до 70° и выдерживают при этой температуре 30 минут. Раствор перемешивают с 4 г угля, по охлаждении отфильтровывают уголь и частично выпавшую при этом V. Фильтрат, содержащий IV и V, нейтрализуют до pH 7,0 и раствор упаривают в открытой чаше при перемешивании до исчезающей пленки на поверхности (уд. в. раствора 1,29—1,3 при 70°). При охлаждении раствора выпадает V с небольшой примесью IV. Ее отжимают и сушат. Получают 160—170 г (соль № 1).

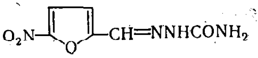
Маточный раствор упаривают досуха. Остаток 130—140 г содержит основное количество IV с примесью V (соль № 2).

Обе соли сушат до постоянного веса и обрабатывают безводным бутиловым спиртом.

Соль № 1 и 220 мл безводного бутилового спирта нагревают 20 минут при 40—50°. Горячий спирт фильтруют, осадок промывают 20—30 мл бутилового спирта. Получают 200—210 мл спиртового раствора, которым обрабатывают 130 г соли № 2 при 60—70°, добавляя 2 г угля. Через 20 минут горячий спиртовой раствор фильтруют, осадок (V и уголь) промывают 30—40 мл горячего бутилового спирта. Получают ~220 мл раствора IV, от которого в вакууме (40 мм) отгоняют 30—40 мл бутилового спирта с остатками воды. Спиртовой раствор IV оставляют при 42—45° на 15—20 минут, выпавший осадок V (~1 г) отфильтровывают на горячей воронке, фильтрат охлаждают в течение 1 часа при 2°. Выпавший IV отфильтровывают, промывают холодным бутиловым спиртом (3×20 мл). Получают 57—58 г (59—60% на II) IV, т. пл. 132—134°.

ФУРАЦИЛИН

Семикарбазон 5-нитрофурфурола.



$C_6H_6N_4O_4$ М. в. 198,14

Синонимы: нитрафуразон, фурацин.

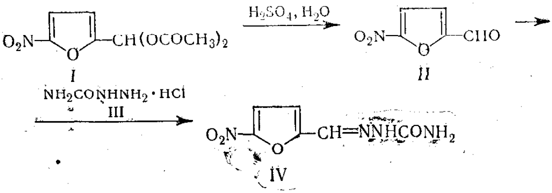
Желтый мелкокристаллический порошок, без запаха, очень мало растворим в воде и в спирте, растворим в щелочах, практически не растворим в эфире, т. пл. 230—236° (разл.).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 319).

Фурацилин обладает антибактериальными свойствами, действует на различные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Применяется наружно для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов и внутрь — для лечения бактериальной дизентерии.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,1 г, мазь — 0,2% (список Б).

Синтез фурацилина (IV) осуществлен по следующей схеме [1]. Нитрофурфурол диацетат (I) (см. «Фуразолидон») гидролизуют при кипячении разбавленной серной кислотой до нитрофурфурола (II), который растворяют в кипящей воде и переводят с солянокислым семикарбазидом (III) в семикарбазон IV.

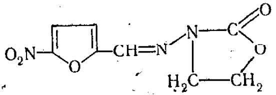


1. **5-Нитрофурфурол (II).** К нагретой до кипения смеси 2,7 л воды и 1,08 кг (10,4 мол) 94% серной кислоты прибавляют 1,55 кг (1,395 кг 100% или 5,7 мол) влажного I. Кипятят 10 минут, прибавляют 13,5 л воды и снова кипятят при 94—95° до полного растворения образовавшегося II, раствор обрабатывают углем и фильтруют.

2. **Семикарбазон 5-нитрофурфурола (IV).** К горячему отфильтрованному раствору II при перемешивании тонкой струей в течение 45 минут прибавляют профильтрованный раствор 0,66 кг (5,86 мол) 99% III в 8 л воды, при этом выпадают кристаллы IV. Реакционную массу охлаждают до 18—20° и через 2 часа отфильтровывают осадок IV, отмывают от сульфат-иона 13—15 л воды и сушат при 60—70°. Выход 1 кг (88,25% на I), т. пл. 230—236° (разл.).

ФУРАЗОЛИДОН

N-(5′-Нитро-2′-фурфурилиден)-3-аминооксазолидон-2.



$C_8H_7N_3O_5$ М. в. 225,16

Синонимы: трихофуран, фуроксон.

Порошок желтого или желтовато-зеленого цвета, без запаха, слабо горького вкуса, мало растворим в спирте, не растворим в воде и эфире, т. пл. 253—258° (разл.).

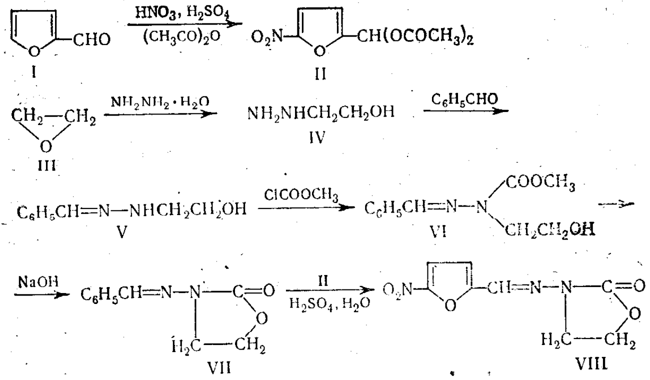
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 324).

Фуразолидон активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, применяется при кишечных инфекциях, а также при лямблиозе и при трихомонадных кольпитах [1].

Выпускается в таблетках по 0,05 и 0,1 г (список Б).

Синтез фуразолидона (VIII) может быть осуществлен из фурфурола, который при обработке гидразинэтанолом превращается в 2-фур-

фурилиден-1-оксиэтилгидразон и далее — в 3-(фурфурилиденамино)-2-оксазолидон. Последний при нитровании азотной кислотой в концентрированной серной кислоте превращается в VIII с выходом 75—80% [2]. В производственных условиях более целесообразным оказалось получение VIII из диацетата 5-нитрофурфурола (II), который является также исходным продуктом в синтезе фурацилина и фуразонала [3]. II образуется при нитровании фурфурола (I) азотной кислотой в среде уксусного ангидрида с добавкой уксусной кислоты. Вторым компонентом в синтезе фуразолидона является 3-бензилиденаминооксазолидон-2 (VII), который получают следующим образом. При конденсации бензальдегида с β-гидразинэтанолом (IV) [из окиси этилена (III) и гидразингидрата] образуется бензилилиден-(β-оксиэтил)-гидразин (V), который с хлоругольным эфиром дает N-бензилиден-N-карбометокси-(β-оксиэтил)-гидразин (VI), циклизующийся под действием едкого натра в VII [1].



1. 5-Нитрофурфурол диацетат (II). Смесь 17,4 кг (167 мол) 98% уксусного ангидрида и 5,7 кг (94 мол) 99% уксусной кислоты охлаждают до 0° и медленно прибавляют 1,66 л нитрующей смеси: 2,42 кг (37,6 мол) 98% азотной кислоты и 0,11 кг (1,05 мол) 94% серной кислоты при температуре не выше 10°. Затем реакционную массу охлаждают до 0° и прибавляют при 0—5° 3,24 кг (33,72 мол) I, перемешивают 30 минут, приливают 20,5 л охлажденной до 6—7° воды и при температуре не выше 35—40° прибавляют за 1—1½ часа 8,1 л (64,3 мол) 25% раствора едкого натра. Массу нагревают до 50°, выдерживают в течение 1 часа и охлаждают до 20°. Выпавший осадок II отфильтровывают и промывают водой. Получают 5,3 кг (57,6%) II, содержащего 10% влаги.

2. β-Гидразинэтанол (IV). В 25 кг (400 мол) 80% гидразингидрата при 35—45° и перемешивании через барбатер пропускают III со скоростью 7—8 кг/час. Расходуют 2,2 кг (50 мол) III. По окончании подачи III реакционную массу нагревают 1 час при 65—70°. Избыток гидразингидрата и воду отгоняют в вакууме. В остатке получают 3,45 кг (77%) 85% IV, т. кип. 110° (5 мм).

3. 3-Бензилиденамино-оксазолидон-2 (VII). К смеси 3,7 л воды и 865 г (9,66 мол) 85% IV при перемешивании и охлаждении водой до 25—30° за 5—6 часов прибавляют 48% раствор бензальдегида в изопропиловом спирте(1,1 кг 10,3 мол бензальдегида). Затем добавляют 4 кг

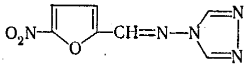
(13.95 мол) кристаллического углекислого натрия и за 6—7 часов при 20—22° приливают 1,3 кг (11 мол) 80% хлоругольного эфира. Выдерживают в течение 1 часа, после чего прибавляют за 4—5 часов при 14—15° раствор 0,63 кг (14 мол) 94% едкого натра в 3 л воды и выдерживают в течение 1 часа.

Выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. Получают 1,47 кг (80%) VII, т. пл. 139—141°.

4. **N-(5′-Нитро-2′-фурфурилиден)-3-аминооксазолидон-2 (VIII).** К 0,9 л воды при перемешивании приливают 0,82 кг (7,95 мол) 95% серной кислоты и 3,5 л изопропилового спирта, нагревают до 70° и прибавляют 1,845 кг (7,58 мол) II. Затем массу нагревают 20 минут при 80° и прибавляют суспензию 1,4 кг (7,36 мол) VII в 4,5 л изопропилового спирта. Смесь нагревают еще 1 час при 80°, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом (2×1 л) и затем водой. Получают 1,55 кг (93,5%), т. пл. 253—258° (разл.).

ФУРАЗОНАЛ

1-(5′-Нитро-2′-фурфурилиденамино)-1, 3, 4-триазол.



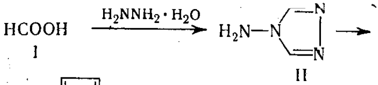
$C_7H_5N_5O_3$ М. в. 207,15

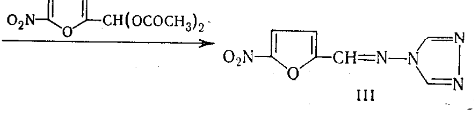
Кристаллический порошок зеленовато-желтого цвета без запаха, горького вкуса, хорошо растворим в ацетоне, уксусной кислоте и этиленгликоле, трудно — в этиловом спирте, бензоле, хлороформе и воде, т. пл. 222—223° (разл.).

Фуразонал — оригинальный отечественный препарат, активен в отношении брюшнотифозной, дифтерийной и кишечной палочек, а также золотистого стафилококка, применяется при острой и хронической бактериальной дизентерии, особенно в случаях недостаточной эффективности или плохой переносимости антибиотиков и сульфаниламидных препаратов.

Выпускается в таблетках по 0,1 г (список Б).

Синтез фуразонала (III) впервые был осуществлен из 5-нитрофурфурола и 1-амино-1, 3, 5-триазола [1]. Наиболее пригодным для производства оказался синтез III из диацетата 5-нитрофурфурола (см. «Фуразолидон») и 1-амино-1, 3, 4-триазола (II) [2]. Последний получают взаимодействием гидразингидрата с муравьиной кислотой или ее этиловым эфиром.



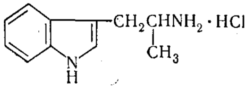


1. **1-Амино-1, 3, 4-триазол (II).** К 108,2 г (2 мол) 85% I при охлаждении прибавляют 141,4 г (2,4 мол) 85% гидразингидрата. Реакционную массу медленно нагревают до 200° (при 116° начинается отгонка воды и избытка гидразингидрата) и оставляют на 4 часа при этой температуре. Массу охлаждают и выпавший осадок отфильтровывают. Получают 83,9 г (99,7%) II, т. пл. 79—81°, который без дополнительной очистки используют для получения фуразонала.

2. **1-(5′-Нитро-2′-фурфурилиденамино)-1, 3, 4-триазол (III).** Смесь 121,6 г (0,5 мол) диацетата 3-нитрофурфурола и раствора 23,7 г серной кислоты (d 1,84) в 100 мл воды нагревают при перемешивании и температуре 95—98° 1½ часа, добавляют 500 мл воды и охлаждают до 15°. При перемешивании за 20 минут приливают раствор 42,04 г (0,5 мол) II в 100 мл воды, перемешивают 1 час и охлаждают. Осадок отфильтровывают и промывают водой (5×100 мл) до отрицательной реакции на SO_4''. Получают 100,8 г (97,3%) III, т. пл. 222—223° (разл.).

ИНДОПАН *

Гидрохлорид *DL*-α-метилтриптамина.



$C_{11}H_{14}N_2 \cdot HCl$ *М. в. 210,71*

Белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, с очень слабым ароматическим запахом, легко растворим в воде, растворим в спирте, практически не растворим в бензоле, т. пл. 216—218° (разл.).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3318-65.

Индопан — оригинальный отечественный препарат; оказывает стимулирующее и антидепрессивное действие. Применяется в психиатрии.

Выпускается в таблетках по 0,005 и 0,01 г (список А).

Синтез индопана (IX) осуществляется путем циклизации по Э. Фишеру 5-фенилгидразона 2-метилпиперидиндиона-5, 6 (VI) в 1-кето-3-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидро-β-карболин (VII) с последующим омылением VII спиртовым раствором щелочи в α-метилтриптамин-2-карбоновую кислоту (VIII) и декарбоксилированием последней до IX [1, 2].

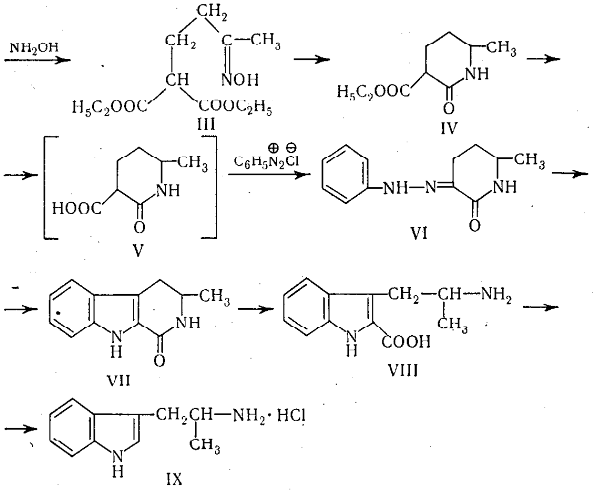
VI был получен по реакции Джеппа — Клингемана взаимодействием фенилдиазония с 6-метил-3-карбоксипиперидоном-2 (V). Для синтеза V по реакции Манниха из ацетона, параформа и гидрохлорида диметиламина был получен 1-диметиламинобутанон-3 (I), который взаимодействием с малоновым эфиром превращался в γ-кетобутилмалоновый эфир (II) [3, 4]. При гидрировании оксима II (III) под давлением в присутствии никеля Ренея образовался 6-метил-3-карбэтоксипиперидон-2 (IV), который омыляли до V.

1. **γ-Кетобутилмалоновый эфир (II).** К перемешиваемой смеси 21,2 кг (351 мол) ацетона и 5,4 кг (67,6 мол) гидрохлорида диметиламина добавляют 1,8 кг (60 мол) параформа и 0,318 л концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятят 32 часа, отгоняют ацетон и остаток при 50°

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Л. М. Морозовской, М. М. Вигдорчика.

$$CH_3COCH_3 + CH_2O + NH(CH_3)_2 \cdot HCl \rightarrow$$

$$\underset{\text{I}}{CH_3COCH_2CH_2N(CH_3)_2} \xrightarrow{CH_2(COOC_2H_5)_2} \underset{\text{II}}{CH_3COCH_2CH_2CH(COOC_2H_5)_2} \rightarrow$$



в виде расплава прибавляют в течение 20 минут к смеси 10 кг (62 мол) малонового эфира и 0,07 кг гидрохинона в 40 л толуола. Отгоняют смесь толуола, спирта, воды и диметиламина до температуры в парах 105—108°. Реакционную массу охлаждают до 80°, добавляют 25 л толуола и кипятят 26 часов (105—108°), пропуская ток азота. Толуольный слой отделяют и промывают соляной кислотой и затем водой до pH 7,0. Толуол отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 5,95 кг 100% γ-кетобутилмалонового эфира (42,2% на параформ), т. кип. 149—157° (10 мм).

2. Оксим γ-кетобутилмалонового эфира (III). К смеси 5,95 кг (25,8 мол) II, 2,34 (35 мол) солянокислого гидроксиламина и 14 л воды в течение $2^1/_2$ 3 часов прибавляют 2,94 кг (35 мол) бикарбоната натрия до pH 7,0. Реакционную массу перемешивают при 95—97° в течение 1 часа, затем охлаждают, отделяют маслянистый слой, водный слой экстрагируют бензолом. Маслянистый слой и бензольные экстракты объединяют и отгоняют бензол. Получают 7 кг III, который используют на следующей стадии.

3. 6-Метил-3-карбэтоксипиперидон-2 (IV). Раствор 2,65 кг III в 11,3 л спирта гидрируют 5—6 часов при температуре 90—100° и давлении 100 атм. в присутствии 0,26 кг никеля Ренея. По окончании гидрирования катализатор отфильтровывают, спирт отгоняют. Получают 2 кг IV, который используют без очистки на следующей стадии.

4. 5-Фенилгидразон 2-метилпиперидиндиона-5, 6 (VI). 2 кг IV омыляют раствором 0,65 кг едкого кали в 6,5 л воды при перемешивании и

температуре 29—30° в течение 18 часов. К раствору К-соли V при —5° и перемешивании приливают раствор фенилдиазония, полученный диазотированием 0,993 кг (10,4 мол) анилина в 13 л 10% соляной кислоты и нейтрализованный поташом до pH 5,0. К смеси приливают около 7 л уксусной кислоты до pH 4,0 и перемешивают 8 часов при температуре —3(+2)°. VI отфильтровывают и сушат. Получают 1,08 кг.

5. 1-Кето-3-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидро-β-карболин (VII).

1,08 кг (4,9 мол) VI, 3,1 л воды (с учетом влаги в гидразоне), 5,8 л спирта и 1,08 кг (4,9 мол) сульфосалициловой кислоты кипятят при перемешивании 8 часов, постепенно охлаждают до 0°, перемешивают при этой температуре 3 часа, отфильтровывают VII и промывают водой. Получают 1,1 кг влажного продукта, содержащего 0,79 кг (43% на II) VII, т. пл. 210—216°.

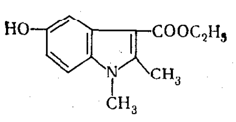
6. α-Метилтриптамин-2-карбоновая кислота (VIII). Смесь влажного (с предыдущей стадии) содержащего 0,573 кг (2,86 мол) VII, 4 л воды 7,93 л спирта и 1,78 кг технического раствора едкого натра кипятят при перемешивании 7 часов; затем отгоняют спирт. Остаток обрабатывают углем, фильтруют и при охлаждении выделяют VIII подкислением до pH 6 1,85 л уксусной кислоты. VIII отфильтровывают и промывают водой. Получают 1,05 кг продукта с содержанием VIII 0,5 кг (80%), который без высушивания используют на следующей стадии.

7. Гидрохлорид α-метилтриптамина (IX). К 1,40 л воды и 0,95 л соляной кислоты (1,14) при перемешивании в течение 7—10 минут добавляют 1,05 кг пасты, содержащей 0,5 кг (2,29 мол) VIII. Массу в течение 3—4 часов нагревают в токе азота до кипения и кипятят 4 часа (103—105°). Затем реакционную смесь обрабатывают активированным углем и при температуре не выше 40° добавляют 3 л 40% раствора едкого натра. Экстрагируют α-метилтриптамин при 40° 15 л бензола. Бензольный экстракт упаривают, обрабатывают активированным углем, охлаждают до 10° и отфильтровывают осадок. Получают 0,32 кг α-метилтриптамина, т. пл. 92—97° (80% на VIII).

К раствору 0,4 кг основания IX в 5 л хлористого метилена, пропущенному через слой угля и охлажденному до 0°, постепенно приливают до pH 6,5—7,0 0,28 кг абсолютного спирта, насыщенного HCl. Осадок IX отфильтровывают и промывают 1 л хлористого метилена. Выход 0,414 кг (86%), т. пл. 217—218° (разл.).

ДИМЕКАРБИН *

1, 2-Диметил-3-карбэтокси-5-оксииндол.



$C_{13}H_{15}NO_3$ **М. в. 233,27**

Белый или белый с легким кремовым оттенком кристаллический порошок, растворим в диметилформамиде, ацетоне, спирте и хлороформе, практически не растворим в бензоле, эфире, воде, т. пл. 210—215° (в пределах 2°).

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук В. И. Шведова.

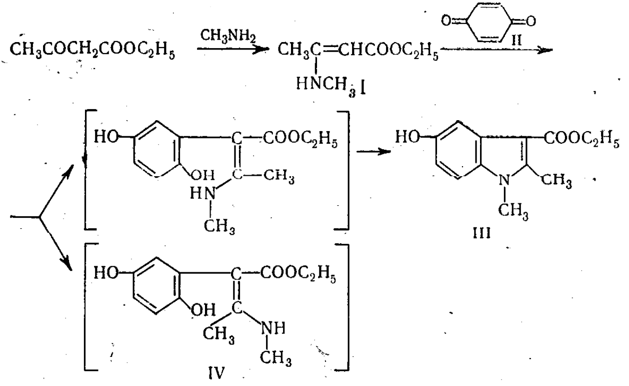
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3408-66.

Димекарбин — оригинальный отечественный гипотензивный препарат [1—3]. Применяется при гипертонической болезни I и II степени.

Выпускается в таблетках по 0,02 г (список Б).

Димекарбин получают взаимодействием *п*-бензохинона (II) и N-метил-β-аминокротонового эфира (I) в ацетоне или с азеотропной отгонкой воды с дихлорэтаном [4, 5]. В условиях реакции I с II в качестве побочного продукта образуется замещенный гидрохинон IV, обладающий транс-конфигурацией и вследствие этого не способный к циклизации в производное 5-оксииндола [6].

N-Метил-β-аминокротоновый эфир (I) получают взаимодействием ацетоуксусного эфира с метиламином.

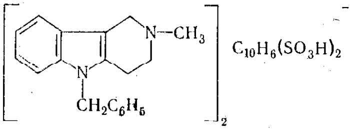


1. N-Метил-β-аминокротоновый эфир (I). К 2,66 кг (20 мол) ацетоуксусного эфира приливают 2,7 кг (22 мол) 25% водного раствора метиламина при температуре реакционной массы не выше 25°, размешивают при 20—25° еще 10—15 минут, добавляют 0,41 кг (7 мол) поваренной соли и снова размешивают 10—15 минут. Верхний слой I отделяют и перегоняют в вакууме. Получают 2,56 кг (89,5%) I, т. кип. 104—106° (13 мм), d^{20}_4 1,002, n^{20}_D 1,504—1,508.

2. 1, 2-Диметил-3-карбэтокси-5-оксииндол (III). Профильтрованный раствор 0,815 кг (7,5 мол) II в 8,1 л дихлорэтана нагревают до кипения и отгоняют около 2 л влажного дихлорэтана. В течение 35—40 минут приливают 1,29 кг (9 мол) I, регулируя скорость прибавления таким образом, чтобы реакционная масса равномерно кипела с отгонкой влажного дихлорэтана. Отгонку дихлорэтана продолжают еще 1 час, чтобы общее количество отгона составило 6 л. Остаток в течение часа охлаждают без размешивания до 20°, затем охлаждают при 1—2° 3—4 часа, III отфильтровывают, промывают дихлорэтаном (4×500 мл). Получают 0,725 кг III, т. пл. 206—209° (содержание основного вещества 97%). После промывания ацетоном и двукратной перекристаллизации из ацетона получают 0,42 кг (24% на II и 21% на I) III, т. пл. 210—215° (в пределах 2°).

ДИАЗОЛИН

Нафталин-1,5-дисульфонат 3-метил-9-бензил-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболина.



$(C_{19}H_{20}N_2)_2 \cdot C_{10}H_8O_6S_2$ М. в. 841,1

Синонимы: мебгидролин, омерил.

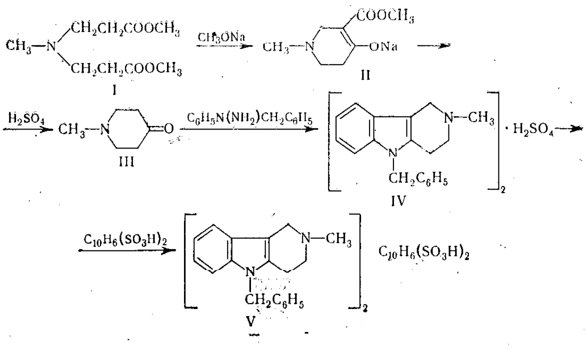
Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, не растворим в воде, спирте, ацетоне и бензоле, мало растворим в разбавленных минеральных кислотах, растворим в концентрированной серной кислоте и при кипячении — в формамиде (1 : 3).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 241).

Диазолин — активный противогистаминный препарат, не оказывает седативного и снотворного действия, применяется при лечении различных аллергических заболеваний: крапивницы, сенной лихорадки, капилляротоксикоза, дерматитов, зуда.

Выпускается в таблетках по 0,05 и 0,1 г (список Б).

Синтез диазолина осуществляют из ди-(β-карбометоксиэтил)-метиламина (I) [1—3]. При циклизации I по Дикману в присутствии метилата натрия получают натриевое производное метилового эфира 1-метил-4-пиперидон-3-карбоновой кислоты (II), которое путем омыления и декарбоксилирования при нагревании с серной кислотой превращается в 1-метил-4-пиперидон (III). Последний без выделения из сернокислого раствора вводится в реакцию Фишера с бензилфенилгидразином. Полученный сульфат 3-метил-9-бензил-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболина (IV) при взаимодействии с 1,5-нафталиндисульфокислотой в метиловом спирте дает диазолин (V).



1. 1-Метил-4-пиперидон (III). К 5,17 кг метилата натрия [из 0,31 кг (13,4 мол) натрия и 4,86 кг метилового спирта] при перемешивании прибавляют 2,7 кг (13,2 мол) I и в вакууме (45—50 мм) при 40—50° начинают отгонку метилового спирта. По мере отгонки постепенно остаточное давление уменьшается до 10 мм. При этих условиях оставляют на 30 минут, затем массу охлаждают до 15—20°, прибавляют 13,8 л (46 мол) 30% серной кислоты, охлажденной до 0—(+2)°, размешивают до полного растворения II, нагревают до кипения и кипятят 4 часа, после чего реакционную массу охлаждают до 50° и передают на следующую стадию.

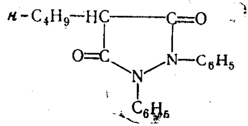
2. Сульфат 3-метил-9-бензил-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболина (IV). К смеси 10,3 л дистиллированной воды и 0,61 кг (5,86 мол) 95% серной кислоты прибавляют 1,15 кг (0,58 мол) бензилфенилгидразина, перемешивают 10—15 минут, обрабатывают 0,15 кг угля и нагревают с перемешиванием 30 минут при 98—100°. Горячую массу фильтруют, нагревают до кипения (100—101°) и кипятят 4 часа, снова прибавляют 0,6 кг угля, кипятят 30 минут, фильтруют и охлаждают в течение 3 часов до 23—25°. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этилацетатом (0,9 л) и холодной (3—5°) дистиллированной водой (0,4 л). Получают 1,08 кг пасты IV с содержанием влаги 20—25%.

3. Нафталин-1, 5-дисульфонат 3-метил-9-бензил-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболина (V). 1,08 кг (1,24 мол) пасты IV (0,81 кг сухого IV), 0,022 кг угля и 3,6 л метанола нагревают до 40—50°, выдерживают 30 минут при этой температуре и фильтруют. К полученному метанольному раствору приливают обесцвеченный 0,01 кг угля раствор 0,74 кг (2,56 мол) нафталин-1,5-дисульфокислоты в 1,9 л метанола. Выпавший осадок V размешивают 1 час при 18—20°, фильтруют, промывают метанолом (3×0,6 л) и затем дистиллированной водой. Получают 0,68 кг (12,1% на I) V.

VIII. ПРОИЗВОДНЫЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ ЦИКЛОВ С НЕСКОЛЬКИМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ

БУТАДИОН *

1, 2-Дифенил-4-*н*-бутил-пиразолидиндион-3, 5.



$C_{19}H_{20}N_2O_2$ М. в. 308,38

Синонимы: фенилбутазон, бутазолидин, пиразолидин.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, практически не растворим в воде и в разбавленных кислотах, трудно растворим в спирте, растворим в эфире, хлороформе, щелочах, концентрированной серной кислоте, т. пл. 104—107°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 140—145).

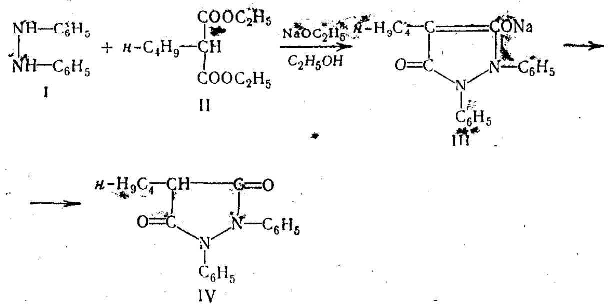
Бутадион оказывает обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, превосходя в этом отношении пирамидон. Применяется для лечения ревматизма, полиартритов, подагры и тромбофлебитов.

Выпускается в таблетках по 0,05 и 0,1 г (список Б).

Бутадион может быть получен двумя способами: конденсацией гидразобензола (I) с малоновым эфиром с последующим бутилированием образующегося 1, 2-дифенил-пиразолидиндиона-3, 5 [1, 2] или же конденсацией I с *н*-бутилималоновым эфиром [3—5]. Первый способ не дает положительного результата, когда бутильную группу вводят в водном растворе едкого натра с бромистым бутилом, или оказывается достаточно сложным, когда реакцию проводят при гидрировании спиртового раствора 1, 2-дифенил-пиразолидиндиона-3, 5 и масляного альдегида с катализатором — платиной на угле. Наиболее простым оказался второй путь, по которому конденсацию I с *н*-бутилмалоновым эфиром осуществляют в спирте в присутствии этилата натрия при кипении с одновременной отгонкой спирта. Образующийся в небольшом количестве побочный продукт реакции — 1, 2-дифенил-4-окси-4-*н*-бутил-пиразолидиндион-3, 5 — легко отделяется от бутадиона.

Из смеси 1,48 кг I (7,67 мол), 1,66 кг II (7,67 мол) и 5 л раствора этилата натрия (8,3 мол Na) в абсолютном этиловом спирте постепенно отгоняют 4 л спирта в течение 5 часов и еще 300—400 мл спирта отго-

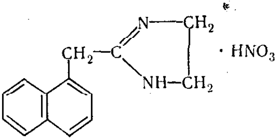
* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук В. Н. Соколовой.



няют в вакууме при 300—350 мм. После охлаждения твердый остаток растворяют в 9—10 л воды, примеси извлекают 3—4 раза дихлорэтаном. Водный раствор обесцвечивают углем и фильтруют. Из фильтрата выделяют IV 10% соляной кислотой, которую приливают в течение часа при перемешивании и температуре 20—25° до кислой реакции по конго. Выпавший IV отфильтровывают, промывают 50 л воды до исчезновения кислой реакции в промывной воде, размешивают с 4 л спирта, вновь отфильтровывают и промывают 0,5 л спирта. Промытый IV перекристаллизовывают из 6 л 96% спирта с 50 г угля. С использованием спиртового маточника после перекристаллизации выход бутадиона составляет 1,54 кг (65% на I и II).

НАФТИЗИН

Нитрат 2-(α-нафтилметил)-имидазолина.



$C_{14}H_{14}N_2 \cdot HNO_3$ М. в. 273,29

Синонимы: нафазолин, санорин.

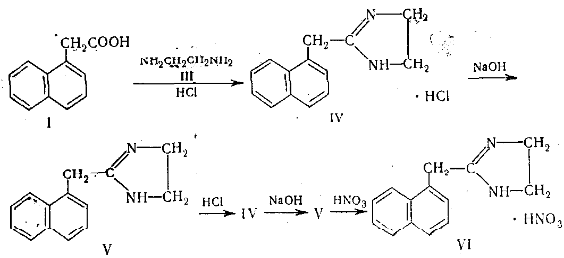
Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, трудно растворим в воде и хлороформе, практически не растворим в эфире, т. пл. 167—170°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 438).

Нафтизин — активный симпатомиметик, оказывает длительное сосудосуживающее действие. Применяется при острых и хронических ринитах, синуситах и ларингитах, а также для остановки носовых кровотечений.

Выпускается в виде 0,05 и 0,1% растворов по 10 мл во флаконах (список Б).

Синтез нафтизина (VI) заключается во взаимодействии α-нафтилуксусной кислоты (I) [1, 2], ее амида [3], тиоамида [4, 5] или нитрила (II) [6] с этилендиамином (III); во всех случаях при этом образуется 2-(α-нафтилметил)-имидазолин, который очищают переведением через солянокислую соль [7]. Для кислоты I реакция проходит при обработке концентрированными солями соляной или серной кислотой с последующим нагреванием до 240—270°, а нитрил II реагирует с п-толуолсульфонатом III при 175—200°. Наиболее рациональным является использование кислоты I.



1. Гидрохлорид 2-(α-нафтилметил)-имидазолина (IV). К 0,18 кг (0,967 мол) товарной I при энергичном перемешивании в течение 10—15 минут приливают 91,3 г (1,171 мол) 77% III. Температура при этом поднимается до 40—45°. Затем добавляют в течение 30 минут 0,121 кг (1,191 мол) 36% соляной кислоты при температуре не выше 50° и смесь нагревают до 113—114°. Начинается отгонка воды, которая заканчивается при температуре 170—190°. Всего отгоняется около 160 мл. В течение 3 часов от начала отгонки воды температуру реакционной массы постепенно поднимают до 270°. Затем охлаждают до 130—150°, добавляют 300 мл кипящей воды, нагревают до кипения и выливают в 2 л кипящей воды, смесь обрабатывают 4 г угля, фильтруют и охлаждают до 20—25°. При перемешивании к фильтрату прибавляют 80—100 мл (1,15—1,45 мол) 40% раствора едкого натра до pH 10,0—11,0 и экстрагируют бензолом (8×350 мл). Бензольный экстракт сушат 40—50 г едкого кали и бензол отгоняют в вакууме. Полученный остаток V растворяют при нагревании в 350 мл безводного изопропилового спирта, содержащего 6,3% хлористого водорода. Раствор обрабатывают при кипячении 2 г угля, смешивают осторожно со 100 мл 22% раствора хлористого водорода в изопропиловом спирте (кислая реакция по конго) и охлаждают до 10—15°. Выделившиеся кристаллы IV отфильтровывают и промывают 2 раза (200 и 100 мл) охлажденным до 10—15° безводным изопропиловым спиртом. Получают 75—78 г IV. Из маточных растворов после отгонки растворителя и кристаллизации остатка из 200 мл дихлорэтана выделяют еще 21—27 г IV. Выход IV 99—100 г (41,7% на I), т. пл. 245—246°.

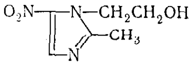
90 г IV перекристаллизовывают из 2,4 л смеси дихлорэтана и изопропилового спирта (1 : 1) с углем. Использование маточных растворов для повторных кристаллизаций IV позволяет сократить потери при кристаллизации до 5—6%. Выход IV 85 г (94,5%), т. пл. 249—250°.

2. Нитрат 2-α-нафтилметил-имидазолина (VI). 0,178 кг IV (т. пл. не ниже 246—247°) растворяют в 0,715 л воды, при кипячении обрабаты-

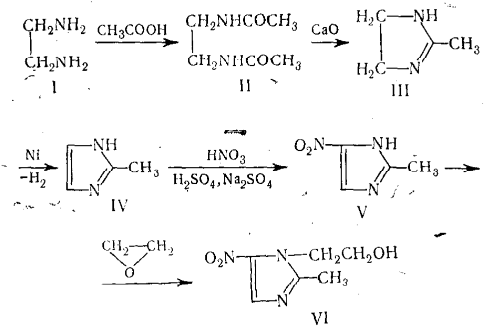
вают дважды по 2 г угля и к горячему фильтрату при перемешивании приливают 47—48 мл 40% раствора едкого натра. Выпадает V в виде масла, которое кристаллизуется при 40—50°. После охлаждения до 0° V фильтруют, растирают и промывают 250—500 мл охлажденной до 5—10° воды до pH 6,0—7,0. Затем к суспензии V в 0,9 л воды при нагревании и перемешивании добавляют 57—58 мл 60% азотной кислоты. Водный раствор VI дважды обрабатывают углем по 2 г и выдерживают при 15—20° 24 часа. Выпавшие кристаллы VI отфильтровывают, промывают 100 мл воды, высушивают и перекристаллизовывают из 1,8 л безводного изопропилового спирта с углем. Выход 106 г (53,7% на V), т. пл. 168—170°.

МЕТРОНИДАЗОЛ*

1-(β-Оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол.



$C_6H_9N_3O_3$ М. в. 171,17



Синоним: флагил.

Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок, трудно растворим на холоду в воде и спирте, легко растворим в ледяной уксусной кислоте, т. пл. 158—163° (в пределах 2,5°).

Метронидазол обладат высокой противотрихомонадной активностью. Применяется для лечения трихомониаза, а также для лечения алкоголизма.

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием доктора хим. наук П. М. Кочергина.

Выпускается в таблетках по 0,25 г и 0,5 г (список Б).

Метронидазол (VI) получают из этилендиамина (I), при нагревании которого с уксусной кислотой с одновременной отгонкой воды образуется N, N'-диацетилэтилендиамин (II) [1, 2]. Последний нагревают с окисью кальция, при этом получается 2-метилимидазолин (лизидин, III) [2]. Дегидрирование III и последующее нитрование 2-метилимидазола (IV) приводит к 2-метил-4(5)-нитроимидазолу (V) [3—10]. Взаимодействием V с этиленхлоргидрином или окисью этилена получают VI [7, 10—15].

1. 2-Метилимидазолин (лизидин, III). К 2,42 кг (29 мол) 72% I прибавляют при перемешивании в течение 1 часа 3,9 кг (64 мол) 98% уксусной кислоты, при этом температура раствора поднимается до 100—105°. Затем массу нагревают в течение 4—4$^1/_2$ часов до 240—250°, при этом отгоняется вода, как содержащаяся в растворе исходных веществ, так и выделяющаяся в процессе превращения уксуснокислой соли I во II. Полученный технический II охлаждают до 180—185°, прибавляют 1,5 кг тонкоизмельченной безводной 99,5% окиси кальция. Смесь нагревают при перемешивании до 220°, образуется III, и масса начинает кипеть (т. кип. III 197—200°). По мере накапливания III температура массы снижается до 195—200°. При этой температуре оставляют на 6 часов, затем отгоняют III при атмосферном давлении, а под конец в вакууме. Для выгрузки III его растворяют при нагревании в 3,4 л абсолютного изопропилового спирта. Получают 5,5 л раствора, содержащего 2,1 кг (86% на I) III.

2. 2-Метилимидазол (IV). а) П р и г о т о в л е н и е   н и к е л е в о г о   к а т а л и з а т о р а. Смесь 1 кг дифенилоксида и 0,078 кг дигидрата муравьинокислого никеля нагревают постепенно до 250—255° с одновременной отгонкой воды и дифенилоксида (азеотропная смесь). По окончании выделения газов (углекислота, водород) массу охлаждают до 50—60°. Получают 0,53 кг суспензии, содержащей около 25 г непирофорного никелевого катализатора в 0,505 кг дифенилоксида. Ее применяют для дегидрирования III.

б) Д е г и д р и р о в а н и е III. Из 3,93 л изопропанольного раствора III, полученного как указано выше, отгоняют изопропанол при 80—100°. Затем для более полного удаления влаги, спирта и примеси этилендиамина температуру массы повышают до 160—165° и выдерживают при этой температуре 30 минут. К остатку III прибавляют 7 кг дифенилоксида, смесь нагревают до 185—190°, прибавляют до 0,53 кг суспензии никелевого катализатора и массу нагревают до 195—200°. При этой температуре начинается бурное выделение водорода. Массу нагревают 3—3$^1/_2$ часа, повышая температуру по мере уменьшения выделения газа до 225—230°, выдерживают при этой температуре 30 минут, охлаждают до 110—120°, катализатор отфильтровывают, промывают 2 раза горячим толуолом (3 л). Промывной толуол присоединяют к фильтрату, фильтрат охлаждают до 20°, осадок IV отфильтровывают, промывают толуолом, сушат при 40—50°. Получают 1,21 кг (78,5% на III) 96% IV, т. пл. 137—140°.

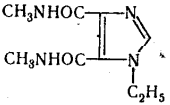
3. 2-Метил-4-(5)-нитроимидазол (V). К смеси 2,1 л воды, 2,4 л 94% серной кислоты и 4,4 кг чистого безводного сульфата натрия прибавляют 1,25 кг (15,2 мол) IV. Массу нагревают при перемешивании до 130°, прибавляют в течение 5—7 минут 1,92 л 98—99% азотной кислоты (d 1,5), при этом происходит бурное выделение окислов азота. Затем реакционную смесь кипятят 4 часа при перемешивании; к концу нагревания выделение окислов азота почти прекращается. Раствор охлаждают до 60—70°, разбавляют 9, 15 л воды, нейтрализуют при 30—50° 25% водным раствором аммиака (~8,35 л) до pH 4,0—4,5, выдерживают при 30—35° 30 минут, выделившийся осадок V промывают водой

(5×2 л) и сушат при 60—70°. Получают 1,17 кг (63% на IV) V, т. пл. 252—254°.

4. 1-(β-Оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол (VI). К смеси ортофосфорной и уксусной кислот, приготовленной из 3,95 кг 84,6% ортофосфорной кислоты и 3,52 кг уксусного ангидрида, прибавляют при 70—80° 2 кг (15,7 мол) V, раствор охлаждают до 25—30° и при этой температуре и перемешивании прибавляют в течение 3½—4 часов 3,52 кг (80 мол) жидкой охлажденной окиси этилена. Затем реакционную массу разбавляют 10 л воды, перемешивают 2 часа при 5—7° и отфильтровывают осадок непрореагировавшего V (0,25 кг). К фильтрату прибавляют при 20—30° и перемешивании около 11 л 25% водного раствора аммиака до pH 9,5, массу выдерживают 18—20 часов при 15—18°, осадок VI отфильтровывают, промывают охлажденной дистиллированной водой (3×1 л). Влажный 75% VI (вес 1,9 кг) растворяют в 7,75 л дистиллированной воды, прогревают с углем, фильтруют, фильтрат выдерживают 8—10 часов при 2—5°, осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и сушат при 70—80°. Получают 1,2 кг (44,5% на V или 51% с учетом регенерации V) VI.

ЭТИМИЗОЛ

Ди-метиламид 1-этилимидазол-4, 5-дикарбоновой кислоты.



$C_9H_{14}N_4O_2$ М. в. 210,23

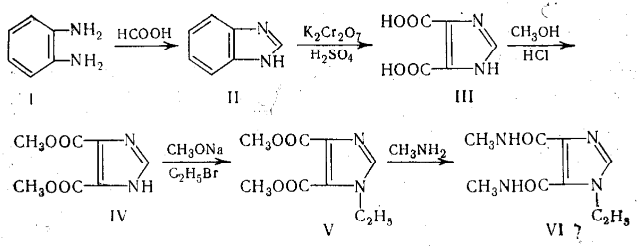
Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха, мало растворим в воде и спирте, растворим в хлороформе, т. пл. 142—145° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3256-64.

Этимизол — оригинальный отечественный препарат, обладает способностью возбуждать дыхательный центр, оказывает успокаивающее действие [1]. Применяется для возбуждения дыхания после наркоза; в психиатрии — при заболеваниях, сопровождающихся тревогой и нарушением сна.

Выпускается в таблетках по 0,1 г и ампулах по 2 мл 1,5% раствора (список Б).

Синтез этимизола (VI) осуществляют следующим образом [2—4]. При взаимодействии *о*-фенилендиамина (I) с муравьиной кислотой образуется бензимидазол (II), который окислением двухромовокислым калием в 70% серной кислоте превращается в имидазол-4,5-дикарбоновую кислоту (III) [5, 6]. Этерификация III метанолом приводит к диметиловому эфиру имидазол-4, 5-дикарбоновой кислоты (IV) [3]. Последний алкилируют бромистым этилом и образующийся диметиловый эфир 1-этилимидазол-4, 5-дикарбоновой кислоты (V) действием метиламина превращают в VI [7].



1. **Бензимидазол (II).** К 216 г (2 мол) I приливают небольшими порциями при охлаждении 146,66 г (3 мол) 85% муравьиной кислоты. Смесь нагревают при 93—100° 2 часа и нейтрализуют 10% раствором едкого натра (~500 мл) до pH 7,5—8,0. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды (3 л) с добавлением угля (8 г). Получают 177,5 г (77%) II, т. пл. 169—172°.

2. **Имидазол-4, 5-дикарбоновая кислота (III).** К 415 мл 70% серной кислоты прибавляют 40 г (0,34 мол) II и нагревают при 85° и перемешивании до полного растворения. Затем при 90° и перемешивании прибавляют порциями 296 г двухромовокислого калия. Смесь охлаждают до 35—40°, приливают 800 мл холодной воды и оставляют на 2—3 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой (3×200 мл). Получают 22,49 г (41,8%) III, т. пл. 264—280° (в пределах 2°).

3. **Диметиловый эфир имидазол-4, 5-дикарбоновой кислоты (IV).** К 40 г (0,24 мол) III прибавляют 3 раза по 240 мл 35% метанольного раствора хлористого водорода и после каждого прибавления кипятят при перемешивании по 1 часу. Смесь охлаждают до 5° и нейтрализуют 12% раствором соды до pH 4,0. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход 37 г (77%) технического IV, т. пл. 195—198°. Продукт перекристаллизовывают из изопропилового спирта (1 : 20) с добавлением угля (7,5 г). Получают IV, т. пл. 201—203°. Выход 53% на технический продукт. Маточник от IV упаривают и получают еще около 20% IV, т. пл. 199—201°.

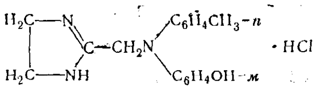
4. **Диметиловый эфир 1-этилимидазол-4, 5-дикарбоновой кислоты (V).** 20 г (0,11 мол) IV растворяют при нагревании в 900 мл метанола. Реакционную массу охлаждают до 25—29°, приливают раствор метилата натрия [2,6 г (0,11 мол) натрия в 75 мл метанола] и затем — 24,3 г (0,22 мол) бромистого этила. Кипятят при перемешивании 7 часов (температура в течение 2 часов 69—71°, затем в течение 5 часов 74—76°). Реакционную массу охлаждают до 25°, приливают еще 12,9 г (0, 12 мол) бромистого этила и кипятят при той же температуре еще 6—7 часов. Затем раствор упаривают в вакууме до объема 45 мл и остаток V используют на следующей стадии.

5. **Ди-метиламид тилимидазол-4, 5-дикарбоновой кислоты (VI).** 45 мл технического V, полученного на предыдущей стадии, охлаждают и к нему приливают 33 мл 30% раствора метиламина. Реакционную смесь в герметическом сосуде перемешивают при охлаждении 3 часа и оставляют на сутки. Затем добавляют 100 мл воды и 100 мл дихлорэтана, кипятят при перемешивании до полного растворения осадка, раствор охлаждают, отделяют слой дихлорэтана, водный слой экстрагируют дихлорэтаном (3×75). Дихлорэтановые экстракты упаривают на водяной бане досуха. Остаток (19,7 г) дважды перекристаллизовывают из

воды (100 мл) с добавлением угля (2 г), осадок отфильтровывают и промывают ледяной водой (20 мл). Получают 6,98 г (30,6% на IV) V, т. пл. 143—145°.

ФЕНТОЛАМИН

Гидрохлорид (или метансульфонат) 2-[N-*п*-толил-N-(*м*-оксифенил)-аминометил]-имидазолина.



$C_{17}H_{19}N_3O \cdot HCl$ М. в. 317,83,

$C_{17}H_{19}N_3O \cdot CH_3SO_3H$ 377,48

Синоним: регитин.

Гидрохлорид — белый или слегка окрашенный в кремовый цвет кристаллический порошок, горького вкуса, без запаха, плохо растворим в воде, т. пл. 238—240° (разл.).

Метансульфонат — белый кристаллический порошок, легко растворим в воде (1 : 1) и спирте (1 : 5), гигроскопичен, т. пл. 168—169°.

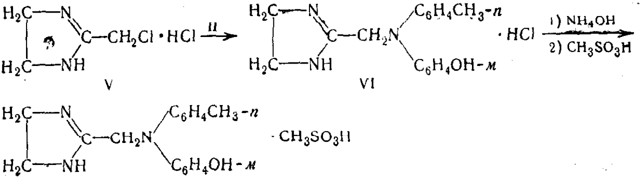
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3324-65.

Фентоламин — препарат адренолитического действия, применяется при расстройствах периферического кровообращения (эндартериит, болезнь Рейно и др.), для диагностики феохромоцитомы, для купирования гипертонических кризов и при лечении гипертонической болезни как дополнение к другим гипотензивным средствам. Фентоламин-гидрохлорид выпускается в таблетках по 0,025 г, фентоламин-метансульфонат — в виде стерильного порошка по 0,005 г в ампулах (список Б).

Фентоламин-гидрохлорид (VI) получают взаимодействием 3-окси-4′-метоксидифениламина (II) с гидрохлоридом 2-хлорметилимидазолина (V) [1, 2]. Для получения фентоламина-метансульфоната (VII) при действии аммиака VI превращают в основание, а последнее при обработке метансульфокислотой — в VII. II получают нагреванием *п*-толуидина (I) с резорцином в присутствии гидрохлорида *п*-толуидина. V синтезируют взаимодействием нитрила монохлоруксусной кислоты (III) со

$$\underset{\text{I}}{п\text{-}CH_3C_6H_4NH_2} \xrightarrow{HOC_6H_4OH\text{-}м} \underset{\text{II}}{п\text{-}CH_3C_6H_4NHC_6H_4OH\text{-}м}$$

$$\underset{\text{III}}{ClCH_2CN} \xrightarrow{C_2H_5OH,\ HCl} \underset{\text{IV}}{ClCH_2({=}NH \cdot HCl)OC_2H_5} \xrightarrow{NH_2CH_2CH_2NH_2}$$



V VI VII

спиртом и хлористым водородом. Образующийся при этом гидрохлорид иминоэтилового эфира (IV) с этилендиамином дает V [3, 4].

1. 3-Окси-4'-метилдифениламин (II). Смесь 0,75 кг (7 мол) I, 0,09 кг (0,63 мол) гидрохлорида I и 0,55 кг (5 мол) резорцина нагревают при перемешивании в токе азота 20 часов при 175—185°. Затем реакционную массу охлаждают до 80—90° и выливают в 3,5 л 10% раствора едкого натра, фенолят отфильтровывают, промывают эфиром (5×1 л) и вносят в 1,5 л 40% уксусной кислоты. Образующуюся вязкую массу промывают водой, при этом она кристаллизуется. Получают 0,8 кг (80%) II, т. пл. 88—89°.

2. Гидрохлорид иминоэтилового эфира монохлоруксусной кислоты (IV). В смесь 0,525 кг (6,94 мол) III (предварительно перегонного над фосфорным ангидридом), 0,35 кг безводного спирта и 1,4 л безводного дихлорэтана пропускают при 0° сухой хлористый водород до привеса 0,28 кг.

Реакционную массу выдерживают 30 минут при 0° и добавляют 3,5 л безводного бензина, охлажденного до 0°. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают 1,5 л бензина. Получают 0,9 кг (80%) IV.

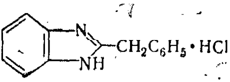
3. Гидрохлорид 2-хлорметилимидазолина (V). К смеси 4,5 л безводного спирта и 0,325 кг (5,4 мол) безводного этилендиамина при 0° и перемешивании добавляют 0,85 кг (5,38 мол) IV и оставляют при этой температуре 2 часа, после чего приливают ~2 л 10% спиртового раствора хлористого водорода до кислой реакции по конго (температура реакционной массы не выше 20°), нагревают в течение 1 часа до кипения, кипятят 15 минут и фильтруют от хлористого аммония. Фильтрат охлаждают и выделившийся осадок V отфильтровывают. Маточный раствор кипятят 15 минут с ранее отделенным осадком хлористого аммония и фильтруют. Спиртовые фильтраты упаривают, охлаждают и выделяют дополнительное количество V. Всего получают 0,6 кг (70%) V, т. пл. 191—193°.

4. Гидрохлорид 2-[N-*п*-толил-N-(*м*-оксифенил)-аминометил]-имидазолина (VI). 0,8 кг (4,02 мол) II и 0,6 кг (3,87 мол) V суспендируют в 5 л ксилола и нагревают 6 часов при 150—160°. Реакционную массу охлаждают до 17—20°, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают сначала из воды (8 : 1), затем из минимального объема спирта с добавлением угля. Получают 0,32 кг (25%) IV, т. пл. 238—240°.

5. Метансульфонат 2-[N-*п*-толил-N-(*м*-оксифенил)-аминометил]-имидазолина (VII). В 3 л кипящей дистиллированной воды растворяют 0,3 кг (0,94 мол) VI, к горячему раствору прибавляют 0,1 кг 25% раствора аммиака и охлаждают. Выделившееся маслянистое вещество промывают водой и растворяют в возможно малом количестве спирта. К спиртовому раствору добавляют около 0,1 кг (1,04 мол) метансульфокислоты до кислой реакции по конго и охлаждают. Выделившийся VII отфильтровывают и тщательно промывают безводным эфиром. Получают 0,25 кг (70%) VII, т. пл. 168—169°.

ДИБАЗОЛ

Гидрохлорид 2-бензилбензимидазола.



$C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$ М. в. 244,73

Синоним: бендазол гидрохлорид.

Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок, горько-соленого вкуса, гигроскопичен, легко растворим в горячей воде и спирте, трудно растворим в воде, ацетоне и хлороформе, не растворим в эфире, т. пл. 182—186° (в пределах 3°).

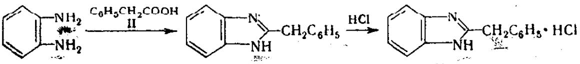
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 243).

Дибазол — оригинальный отечественный препарат, оказывает спазмолитическое и гипотензивное действие; стимулирует функции спинного мозга, применяется при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов и некоторых нервных заболеваниях (остаточные явления полиомиелита, периферический паралич лицевого нерва и др.).

Выпускается в таблетках по 0,02 г и ампулах по 2 мл 0,5% раствора (список Б).

Дибазол (IV) может быть получен при нагревании *о*-фенилендиамина (I) с фенилуксусной кислотой (II) и при 150—160° под давлением в присутствии 20% соляной кислоты, сплавлением I и II при 180° с последующим переводом основания III в гидрохлорид IV, а также конденсацией I с фенилацетамидом [1—3].

Наиболее рациональным является второй способ.

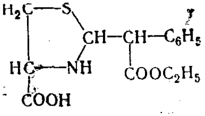


I III IV

Гидрохлорид 2-бензилбензимидазола (IV). 2,295 кг (20,8 мол) I и 2,89 кг (20,8 мол) II нагревают до 140°, при этом смесь расплавляется. Температуру повышают до 190° и при перемешивании нагревают 3 часа с постепенным повышением температуры до 200°. Массу охлаждают до 110—120°, приливают 5,6 л воды и 3,2 кг 27,5% соляной кислоты. Смесь нагревают до 96° и перемешивают до полного растворения плава (1 час). Из водного раствора при перемешивании и охлаждении до 20° выпадает IV. Получают 4,04 кг (79,3%) IV, который для получения фармакопейного продукта трижды перекристаллизовывают из воды. С целью уменьшить потери IV для первой и второй кристаллизации используют маточные растворы от предыдущих кристаллизаций с добавлением угля и для первой кристаллизации — 1% раствора двухромовокислого калия (10 мл на 16 л раствора), а также 27,5% соляной кислоты (2 кг на 16 л раствора). Выход IV 37,87 кг (74,4% на I).

ЛЕЙКОГЕН*

2-(α-Фенил-α-карбэтоксиметил)-тиазолидин-4-карбоновая кислота.



$C_{14}H_{17}NO_4S$ М. в. 295,36

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Р. Г. Глушкова.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, практически не растворим в воде, очень мало растворим в спирте, растворим в щелочах, т. пл. 154—158° (в пределах 1°).

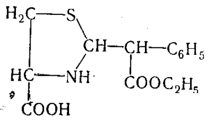
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются ВТУ-Ф № 2403-58.

Лейкоген — оригинальный отечественный препарат, является стимулятором лейкопоэза. Применяется для лечения лейкопении различного происхождения.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,02 г (список Б).

Лейкоген (III) получают при взаимодействии гидрохлорида *L*-цистеина (I) с этиловым эфиром формилфенилуксусной кислоты (II) в водной среде в присутствии эквимолекулярного количества бикарбоната натрия [1, 2].

$$\underset{\text{I}}{HOOCCH(NH_2)CH_2SH \cdot HCl} + \underset{\text{II}}{H_5C_2OOCCH(COH)C_6H_5} \xrightarrow{NaHCO_3}$$

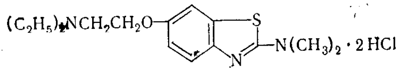


III

2-(α-Фенил-α-карбэтоксиметил)-тиазолидин-4-карбоновая кислота (III). К 0,639 кг (4,05 мол) I в 5,65 л дистиллированной воды постепенно прибавляют 0,341 кг (4,05 мол) бикарбоната натрия, раствор отфильтровывают и прибавляют к 0,78 кг (4,05 мол) II в 5,65 л спирта. Реакционную массу кипятят 2 часа. Прозрачный раствор постепенно становится мутным и к концу нагревания превращается в густую массу. К этой массе прибавляют 24,56 л дистиллированной воды и несколько капель соляной кислоты (до слабокислой реакции по конго) и оставляют на 10—12 часов при 15—20°. Осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой (3×4 л) и сушат при 50—60°. Затем промывают с перемешиванием 10—15 минут с 2,1 кг эфира и еще 3 раза по 0,5 кг эфира на фильтре. Получают 0,862 кг (72%) III, т. пл. 157—158°.

АМИКАЗОЛ

Дигидрохлорид 2-диметиламино-6-диэтиламиноэтокси-бензтиазола.



$C_{15}H_{23}N_3OS \cdot 2HCl$ М. в. 366,36

Синонимы: димазол, астерол.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, растворим в воде и спирте, плохо — в эфире и хлороформе, гигроскопичен, т. пл. 261—262,5°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 89).

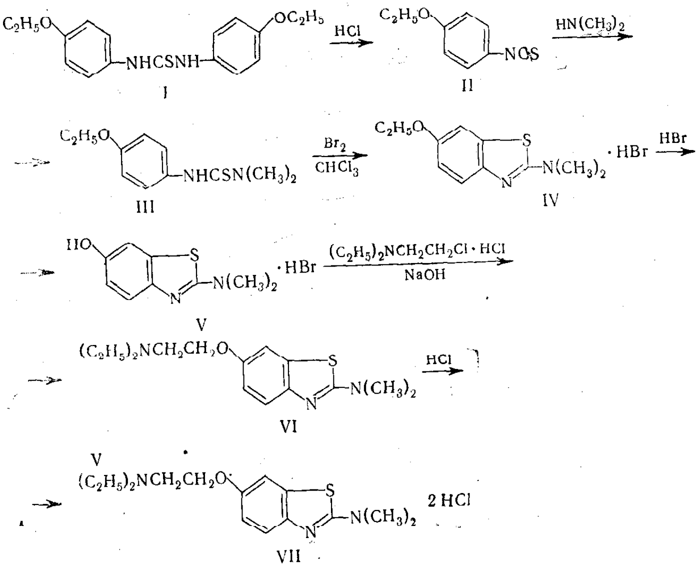
Амиказол — противогрибковый препарат, применяется при грибковых поражениях гладкой кожи.

Выпускается в виде 5% мази и присыпки (2% и 5%).

Амиказол (VII) получают из *2-амино-6-метокси-бензтиазола* через 2-хлор-6-метокси-бензтиазол, который с диметиламином образует 2-диметиламино-6-метокси-бензтиазол. Метоксигруппу омыляют бромистоводородной кислотой и взаимодействием образующегося оксипроизводного с диэтиламиноэтилхлоридом получают амиказол.

Более удобным является синтез *амиказола* из N, N'-(*п*-этоксифенил)-тиомочевины (I) [1].

При расщеплении I горячей соляной кислотой образуется *п*-этоксифенилизотиоцианат (II). II с *диметиламином* дает N, *N-диметил-N'-(п-*этоксифенил)-тиомочевину (III), которая при действии брома в хлороформе замыкается в 2-диметиламино-6-этоксибензтиазол (IV). Гидролизом IV бромистоводородной кислотой получают гидробромид 2-диметиламино-6-оксибензтиазола (V). V при взаимодействии с гидрохлоридом диэтиламиноэтилхлорида в присутствии щелочи дает 2-диметиламино-6-диэтиламиноэтоксибензтиазол — основание амиказола (VI), который превращают в дигидрохлорид VII.



1. *п*-Этоксифенилизотиоцианат (II). 2,5 кг (7,9 *мол*) I в 12 *л* (10,5 мол) 28% соляной кислоты кипятят 4 часа, охлаждают до 80° и экстрагируют II горячим бензолом (2×2 л). Бензольные экстракты упа-

ривают. Остаток перегоняют в вакууме. Получают 0,93 кг (65%) II, т кип. 153—154° (15 мм).

2. N, N-Диметил-N′(п-этоксифенил)-тиомочевина (III). 0,85 кг (4,74 мол) II растворяют в 4,25 л метанола при нагревании до 40°. Затем при 40—50° в течение 1 часа приливают 2,05 л раствора диметиламина в метаноле [0,32 кг (7,27 мол) диметиламина]. Реакционную массу нагревают 1 час при 50—55°, а затем охлаждают для осаждения III 1 час при температуре 0—5°. Осадок отфильтровывают, промывают 400 мл охлажденного метанола и сушат при 40—60°. Получают 0,956 кг (89,9%) III, т. пл. 161,5—162,5°. Из маточного раствора после упаривания с перекристаллизацией остатка из метанола (1 : 7): можно получить еще 10—15 г III.

3. Гидробромид 2-диметиламино-6-этоксибензтиазола (IV). 0,956 кг (4,26 мол) III растворяют в 6,5 л хлороформа, охлаждают до 5° и приливают в течение 1 часа раствор 0,76 кг (4,76 мол) брома в 1 л хлороформа. Реакционную массу перемешивают 30 минут при температуре не выше 7° и 2 часа при 55—60°, охлаждают до 10°. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 2 л охлажденного до 10° хлороформа. Получают 1,066 кг (82,5%) IV, т. пл. 244—251° (в пределах 2°).

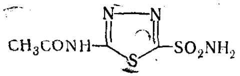
4. Гидробромид 2-диметиламино-6-оксибензтиазола (V). 7,51 кг (38,8 мол) 41% бромистоводородной кислоты и 1,066 кг (3,52 мол) IV кипятят при перемешивании в течение 12 часов. Образующийся бромистый этил отделяют при помощи насадки Дина-Старка. Смесь охлаждают до 5°, V отфильтровывают и сушат. Получают 0,925 кг (96,6%) V, т. пл. 248—252° (в пределах 2°).

5. 2-Диметиламино-6-диэтиламиноэтоксибензтиазол (VI). 0,41 кг (1,486 мол) V, 0,233 кг (5,54 мол) 95% едкого натра, 4 л толуола и 0,307 кг (1,783 мол) гидрохлорида диэтиламиноэтилхлорида кипятят 6 часов с азеотропной отгонкой воды (отгоняется ~110 мл). Реакционную массу охлаждают, смесь хлористого и бромистого натрия отфильтровывают, осадок промывают толуолом, который присоединяют к основному фильтрату. Толуольный экстракт упаривают в вакууме, остаток перегоняют при 207—208° (2 мм). Получают 0,392 кг (90%) VI.

6. Дигидрохлорид 2-диметиламин-6-диэтиламиноэтоксибензтиазола (VII). Раствор 0,56 кг (1,91 мол) VI в 3,36 л безводного этилацетата охлаждают до 10° и прибавляют 465 мл раствора хлористого водорода в безводном спирте [0,139 кг (3,82 мол) хлористого водорода]. Реакционную массу перемешивают при 10° в течение 1 часа, фильтруют и осадок промывают этилацетатом (4×600 мл). Получают 0,94 кг (91,5%) VII, т. пл. 261—262°.

ДИАКАРБ *

2-Ацетиламино-1, 3, 4-тиадиазол-5-сульфамид.



$C_4H_6N_4O_3S_2$ М. в. 222,26

Синонимы: ацетизоламид, диамокс, фонурит.

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Г. С. Председателевой.

Белый кристаллический порошок, трудно растворим в воде и спирте, легко — в щелочах.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 1012-62 (1963, сб. 3, стр. 29).

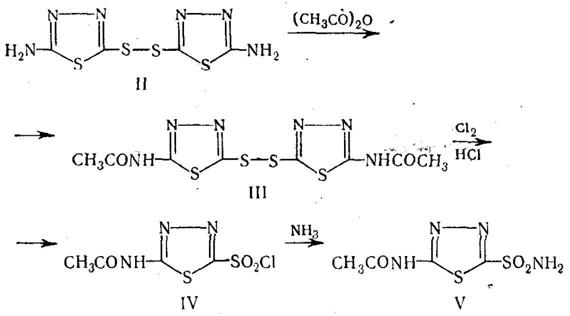
Диакарб — активный диуретик; применяется как диуретическое и противоглаукоматозное средство, а также при эпилепсии.

Выпускается в таблетках по 0,25 г.

2-Ацетиламино-1, 3, 4-тиадиазол-5-сульфамид был получен впервые из 2-ацетиламино-5-меркапто-1, 3, 4-тиадиазола [1]. Для синтеза последнего известно несколько методов [2, 3]. При проверке одного из них в укрупненном масштабе выявились затруднения в стадии циклизации гидразодикарботиоамида в 2, 2′-диамино-1, 3, 4-тиадиазол-5-5′-дисульфид (II) с применением соляной кислоты при нагревании, связанные с сильной коррозией аппаратуры [4, 5]. Известно, что аналогичное замыкание тиадиазольного цикла можно осуществить с концентрированной серной кислотой. Так, бензоилгидразодитиокарбамат калия в концентрированной серной кислоте превращается в 2-фенил-5-меркапто-тиадиазол, который при нагревании реакционной смеси переходит в дисульфид [6, 7]. Применение этого метода для замыкания гидразодикарботиоамида показало, что процесс протекает аналогично [8].

Синтез диакарба осуществляют, исходя из гидразодикарботиоамида (I), который получают конденсацией гидразинсульфата с роданистым аммонием. При взаимодействии с концентрированной серной кислотой происходит циклизация I с образованием 2-амино-5-меркапто-1, 3, 4-тиадиазола, который при нагревании реакционной смеси окисляется в 2, 2′-диамино-1, 3, 4-тиадиазол-5, 5′-дисульфид (II); последний ацетилируют до 2, 2′-диацетиламино-1, 3, 4-тиадиазол-5, 5′-дисульфида (III), который действием газообразного хлора превращают в 2-ацетиламино-1, 3, 4-тиадиазолсульфохлорид (IV). При обработке аммиаком IV превращается в 2-ацетиламино-1, 3, 4-тиадиазол-5-сульфамид — диакарб (V).

$$NH_2NH_2 \cdot H_2SO_4 + 2NH_4CNS \rightarrow \underset{I}{NH_2CSNHNHCSNH_2} \xrightarrow{H_2SO_4}$$



II, III, IV, V

1. Гидразодикарботиоамид (I). 226,5 г (4,4 мол) роданистого аммония растворяют при 50—60° в 530 мл воды и прибавляют 182,5 г (2 мол) гидразинсульфата. Реакционную массу нагревают при 90—100° в течение 3 часов. Выделившийся при охлаждении осадок отфильтровывают и

промывают теплой водой. Получают 110 г I, т. пл. 205—206°. После перекристаллизации из воды (1 : 14) выход I 100 г (50,3%), т. пл. 208° (разл.).

2. 2, 2′-Диамино-1, 3, 4-тиадиазол-5, 5′-дисульфид (II). К 270 мл концентрированной серной кислоты, охлажденной до —2°, прибавляют 90 г I (температура при этом не должна быть выше 0°) и перемешивают при этой температуре 2 часа. Охлаждение убирают, при этом температура реакционной массы самопроизвольно повышается до 40—60° и затем падает до комнатной. Полученный раствор выливают в 1080 мл воды при наружном охлаждении.

При хорошем перемешивании и температуре 25—33° прибавляют 12% раствор едкого натра (~3400 мл) до pH 3,5—4,0. Выделившийся осадок II отфильтровывают, отмывают водой от сульфатов и сушат при 100°. Получают 64 г (80%) технического II, т. пл. 230° (разл.).

3. 2, 2′-Диацетиламино-1, 3, 4-тиадиазол-5, 5′-дисульфид (III). К смеси 380 мл ледяной уксусной кислоты и 96 мл (1,4 мол) 93% уксусного ангидрида прибавляют 88,7 г растертого и просеянного II. Смесь нагревают 1½ часа при 80—90°. После охлаждения осадок отфильтровывают и промывают водой до исчезновения солей аммония. Получают 215 г влажной пасты III, которую передают на следующую стадию.

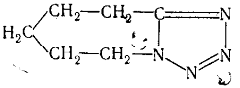
Отсутствие солей аммония в пасте III необходимо строго контролировать, чтобы избежать образования на следующей стадии треххлористого азота — взрывчатого вещества.

4. 2-Ацетиламино-1, 3, 4-тиадиазол-5-сульфохлорид (IV). В суспензию влажной пасты III (полученной из 64 г II) в 1320 мл 2 н. соляной кислоты, охлажденную до —2—3°, при интенсивном перемешивании пропускают хлор в течение 3—4 часов. Осадок сульфохлорида быстро отсасывают, промывают ледяной водой и немедленно амидируют.

5. 2-Ацетиламино-1, 3, 4-тиадизол-5-сульфамид (IV). К 300 мл 25% водного раствора аммиака, охлажденного до —5—8° прибавляют небольшими порциями пасту IV так, чтобы температура не превышала 3—4°. Полученный аммиачный раствор перемешивают 10—15 минут с углем и фильтруют. Сульфамид V выделяют подкислением концентрированной соляной кислотой при 10—15°. Технический диакарб отфильтровывают, промывают водой и дважды перекристаллизовывают из воды. Получают 64 г (48% на I) V, т. пл. 258—260° (разл.).

КОРАЗОЛ *

1, 5-Пентаметилентетразол.



$C_6H_{10}N_4$ М. в. 138,18

Синонимы: кардиазол, пентететразол, метразол.

Белый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде, спирте и хлороформе, растворим в эфире; водный раствор имеет нейтральную реакцию, т. пл. 59—61°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 204).

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Р. Г. Глушкова.

Коразол оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему. В больших дозах вызывает судороги. Применяется для стимулирования сердечно-сосудистой системы и дыхания, как средство для прекращения или ослабления наркоза, а также для судорожной терапии шизофрении.

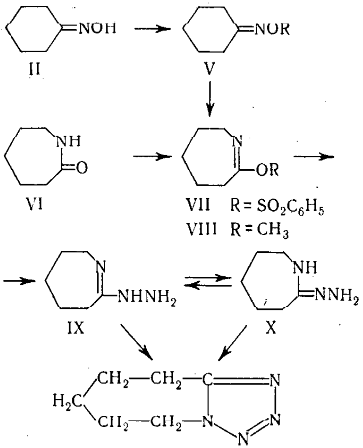
Выпускается в таблетках по 0,1 г и ампулах по 1 мл 10% раствора (список Б).

Коразол впервые был получен в качестве побочного продукта при синтезе капролактама взаимодействием азотистой кислоты с циклогексаноном [1]. Один из возможных путей получения коразола (III) основан на реакции циклогексанона (I) или его оксима (II) с азотистоводородной кислотой или ее солями в присутствии минеральных кислот. Этот путь включает наиболее короткий и простой способ построения тетразольного кольца, и ему посвящено большое количество патентов. Разработан метод получения III путем обработки азидом натрия продукта взаимодействия хлорсульфоновой кислоты с оксимом циклогексанона [2—4]. Выход III по этому методу 57%, считая на II. Однако применение ядовитой и взрывоопасной азотистоводородной кислоты затрудняет внедрение этого способа в производство.

Более безопасными являются схемы, исключающие применение азотистоводородной кислоты. Оксим циклогексанона (II) или капролактам (VI) превращают в простые или сложные лактимные эфиры (VII, VIII). При действии на последние гидразином получают гидразидины (IX, X), которые с азотистой кислотой циклизуют в III.

Синтез III из VI через O-бензолсульфоэфир капролактима (VII) протекает с выходом не более 20%.

Получение III через O-ацилкапролактим путем бекмановской перегруппировки II также дает плохие результаты [5, 6]. Выход III не превышает 16%, главным продуктом реакции является капролактам.



Наилучшим оказался вариант синтеза III через О-алкильные эфиры капролактима [7, 8]. При метилировании капролактама (VI) диметилсульфатом получается с выходом 70—75% О-метилкапролактим (VIII), который с гидразингидратом дает гидразидин-капролактим (IX). Последний с азотистой кислотой образует III с выходом 53—54% [9].

1. О-Метилкапролактим (VIII). Смесь 2,26 кг (20 мол) VI и 3,3 л безводного бензола нагревают при перемешивании до 60—65° и в течение 2 часов приливают 2,57 кг (20,4 мол) диметилсульфата. Не выключая перемешивания, массу оставляют при 60—65° на 14 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют в течение 30—45 минут 30% водный раствор поташа. Когда pH реакционной массы станет 7,5—8,0, прибавление раствора поташа прекращают и оставляют при перемешивании на полчаса. Обычно расходуется 5,46 кг 30% раствора поташа.

Выделившиеся кристаллы метилсернокислого калия отфильтровывают и промывают 0,5 л бензола. Бензольный раствор VIII отделяют от водного слоя. Последний экстрагируют бензолом (2×0,5 л). Объединенные бензольные экстракты сушат сульфатом натрия и упаривают с дефлегматором высотой 20—25 см при остаточном давлении 50—60 мм. Отгонку прекращают при температуре в парах 50°. Получают 2,582 кг 73% технического VIII (74,5%).

2. Гидразидин-капролактим (IX). К 1,1 кг (21,8 мол) 98% гидразингидрата в течение 1 часа прибавляют при перемешивании 2,584 кг (14,9 мол) 73% VIII, поддерживая температуру не выше 45°. Затем реакционную массу перемешивают в течение 1—1½ часов при 18—22°.

3. 1,5-Пентаметилентетразол (III). К полученному на предыдущей стадии IX при —4° прибавляют раствор 2,066 кг (30 мол) нитрита натрия в 4 л воды. При температуре —2—4° и перемешивании медленно прибавляют 20% серную кислоту (d 1,142), регулируя скорость прибавления таким образом, чтобы температура реакционной массы не была выше —1°. Прибавление серной кислоты ведут до появления синего окрашивания йодкрахмальной бумажки. Всего приливают в течение 8—9 часов около 7 л (16,3 мол) 20% серной кислоты. В случае избытка нитрита натрия и серной кислоты, при значении pH ниже 1,0, возможно выделение азотистоводородной кислоты.

Поэтому воздушную линию во время приливания кислоты соединяют со склянкой, содержащей водный раствор хлорного железа, и медленно просасывают воздух. В случае выделения азотистоводородной кислоты раствор хлорного железа окрашивается в красный цвет.

Процесс следует вести до pH 2,5±0,5 или значений ЭДС 550±50 мв по величине окислительно-восстановительного потенциала.

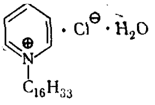
После приливания серной кислоты реакционную массу перемешивают при —3—0° еще в течение 1½ часов и фильтруют от сульфата натрия. Осадок промывают 1,5 л дихлорэтана.

Раствор III в дихлорэтане отделяют от водного слоя, который экстрагируют дихлорэтаном (3×1 л). Объединенные дихлорэтановые экстракты упаривают в вакууме, остаток в количестве 1,9 кг подвергают перекристаллизации сначала из 1,5 л воды с добавкой 100 г угля, а затем еще раз из 500 мл дистиллированной воды со 100 г угля. Получают 0,86 кг фармакопейного III. Из маточных растворов после отгонки части растворителя и перекристаллизации выделившегося III получают дополнительные количества препарата. Общий выход III 1,51 кг (54,4%) на VI, т. пл. 59—61°.

IX. ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ШЕСТИ- И СЕМИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

ЦЕТИЛПИРИДИНИЙ ХЛОРИД*

1-Цетилпиридиний хлорид, гидрат.



$C_{21}H_{38}ClN \cdot H_2O$ М. в. 358,02

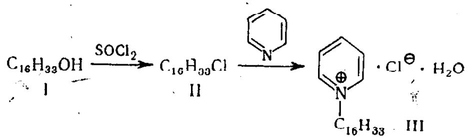
Белый или белый с кремовым оттенком порошок со слабым своеобразным запахом, растворим в воде (при нагревании до 50°) и хлороформе, трудно растворим в бензоле, практически не растворим в эфире.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3665-68.

Цетилпиридиний хлорид — один из компонентов диоцида, другой частью которого является β-этанолмеркурий хлорид. (Диоцид — высокоактивный бактерицидный и фунгистатический препарат, применяющийся для стерилизации рук хирургов и аппаратуры. Первоначально для приготовления диоцида применялся цетилпиридиний бромид [1, 2, 3]. Относится к инвертным мылам, обладает моющими и дезинфицирующими свойствами.

Синтез цетилпиридиния хлорида осуществляют следующим образом. Обработкой цетилового спирта (I) соляной кислотой в присутствии хлористого цинка или хлористым тионилом в дихлорэтане получают хлористый цетил (II), который при взаимодействии с пиридином образует цетилпиридиний хлорид (III) [4, 5].

Цетиловый спирт получают путем гидролиза негидрированного кашалотового жира. Выделяемый спирт, помимо цетилового, содержит и другие алифатические спирты, которые с хлористым тионилом дают соответствующие хлориды. Полное разделение хлоридов путем вакуумной перегонки не достигается, и в полученном хлористом цетиле имеется некоторая примесь других хлоридов.



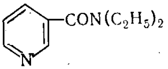
* Пересмотрено и отредактировано с участием Г. М. Кадатского.

1. Хлористый цетил (II). 454 г смеси жирных спиртов кашалотового жира (с температурой застывания не ниже 45°) и 450 мл безводного дихлорэтана нагревают при 30—40° до полного растворения спиртов и при этой температуре прибавляют в течение $1^1/_2$ часов 200 мл тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревают 30 минут при 50° и кипятят 3 часа. Дихлорэтан с избытком тионилхлорида отгоняют в вакууме (40—50 мм), остаток перегоняют. Собирают фракцию с т. кип. 140—170° (4 мм).

2. Цетилпиридиний хлорид (III). 414 г (1,6 мол) II и 188,5 г (2,39 мол) пиридина кипятят $7^1/_2$ часов. Затвердевшую массу кристаллизуют из 3,5 л ацетона с добавкой 30 г угля. Полученный III повторно кристаллизуют из 3,5 л ацетона. Выход III 430 г (75,7% на II).

КОРДИАМИН

25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты.



$C_{10}H_{14}N_2O$ М. в. 178,42

Синонимы: никетамид, корамин.

Диэтиламид никотиновой кислоты — маслянистая жидкость желтого цвета со своеобразным запахом, смешивается с водой, спиртом, эфиром и хлороформом во всех соотношениях, d 1,058—1,066, n^{20}_D 1,524—1,526.

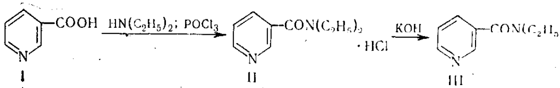
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 206, 235).

Кордиамин оказывает возбуждающее действие на кровообращение и дыхание, применяется при острых и хронических расстройствах сердечной деятельности, сердечной слабости, отравлениях наркотическими и снотворными средствами, шоковых состояниях, при асфиксии новорожденных.

Выпускается в ампулах для инъекций по 1 и 2 мл и во флаконах для приема внутрь по 10 и 30 мл (список Б).

Синтез диэтиламида никотиновой кислоты (III) осуществляется путем взаимодействия никотиновой кислоты (I) с диэтиламином в присутствии хлорокиси фосфора. При этом образуется гидрохлорид диэтиламида никотиновой кислоты (II), который при действии едкого кали переводят в III.

Этот метод имеет преимущества перед другими способами, предусматривающими предварительное получение хлорангидрида никотиновой кислоты действием на последнюю пятихлористым фосфором или тионилхлоридом [1—4].



I II III

1. Диэтиламид никотиновой кислоты. 1,76 кг (13,67 мол) 95% I смешивают с 1,6 кг (21,9 мол) диэтиламина. К полученному раствору нико-

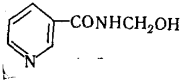
тиновой кислоты приливают при 36—40° в течение 2 часов 1,43 кг (9,43 мол) хлорокиси фосфора. Реакционную массу нагревают в течение 5 часов при 120—130° с перемешиванием, плав охлаждают до 65—70° и растворяют в 4,3 л воды. Раствор II охлаждают до 15—20° и при перемешивании и температуре не выше 50° обрабатывают 6,3 кг 50% раствора едкого кали. Водно-щелочной слой отделяют от маслянистого и экстрагируют толуолом. После удаления растворителя технический III разгоняют. Получают 2,05 кг III, т. кип. 158—160° (10 мм).

Предгон и вышекипящую фракцию от нескольких загрузок разгоняют повторно, получают дополнительно 0,18 кг III. Общий выход III 2,23 кг (90,1%).

2. **Приготовление кордиамина.** Смесь 12 л дистиллированной воды, 4,15 кг перегнанного III и 0,2 кг угля хорошо перемешивают и фильтруют. Получают около 15—15,5 кг бесцветного прозрачного раствора с содержанием III 24,5—25,5%.

НИКОДИН

Оксиметиламид никотиновой кислоты.



$C_7H_8N_2O_2$ М. в. 152,15

Синонимы: биламид, никоформ.

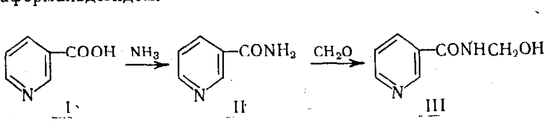
Белый мелкокристаллический порошок, без запаха, растворим в воде, трудно растворим в спирте и практически не растворим в эфире, т. пл. 147—149°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 460—461).

Никодин оказывает желчегонное, бактериостатическое и бактерицидное действие. Применяется при холециститах, гепатохолециститах, при инфекциях мочевых путей и гастроэнтеритах. Хороший эффект оказывает при инфекциях, вызванных кишечной палочкой.

Выпускается в таблетках по 0,5 г.

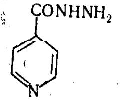
Первоначально синтез никодина осуществлялся по следующей схеме. Этерификацией никотиновой кислоты метанолом в присутствии серной кислоты получали метиловый эфир никотиновой кислоты, который с аммиаком переводили в амид и далее при нагревании с формалином — в никодин [1, 2]. В дальнейшем метод был усовершенствован [3]. Получение амида никотиновой кислоты (II) осуществлено в одну стадию путем пропускания газообразного аммиака в смесь никотиновой кислоты (I) и водного аммиака, нагретую до 180—185° с одновременной отгонкой воды и аммиака. Амид никотиновой кислоты (II) без предварительного выделения превращают в никодин (III) взаимодействием с параформальдегидом.



Смесь 180 г никотиновой кислоты (I) и 150 мл 25% водного аммиака нагревают при перемешивании с пропусканием газообразного аммиака и одновременной отгонкой воды до 190—195°. Аммиак пропускают со скоростью 1 л/мин при той же температуре еще в течение 24 часов. Продукт реакции охлаждают до 120°, растворяют в 200 мл нагретой до 80° дистиллированной воды, раствор обесцвечивают 6 г угля, фильтруют. К фильтрату прибавляют 67,5 параформа, нагревают при 97—100° и перемешивают $1^1/_2$ часа. Горячую реакционную массу обесцвечивают 6 г угля, фильтруют и охлаждают до 5°. После выдержки при этой температуре в течение $1^1/_2$ часов выпавшие кристаллы III отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и этиловым спиртом, сушат при 60—70°. Получают 100 г III. Из маточного раствора путем упаривания и перекристаллизации выпавшего никодина из воды с углем и добавкой поташа до рН 6,0—6,5 получают дополнительно 27 г III. Общий выход никодина 127 г (60,7% на I). Из оставшихся маточных растворов омылением едким натром в течение 8 часов при 100° с последующим подкислением соляной кислотой до рН 3,0—3,5 регенерируют никотиновую кислоту в количестве 22—24 г.

ИЗОНИАЗИД

Гидразид изоникотиновой кислоты.



$C_6H_7N_3O$ М. в. 137,14

Синонимы: тубазид, ГИНК, римифон.

Белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса, легко растворим в воде, трудно — в спирте и хлороформе, практически не растворим в эфире, т. пл. 170—174°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 378).

Изониазид обладает высокой туберкулостатической активностью, применяется для лечения всех форм туберкулеза легких у взрослых и детей, при туберкулезе гортани и полости рта, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, при костно-суставном туберкулезе, красной волчанке.

Выпускается в таблетках по 0,1 и 0,2 г (список Б).

Для синтеза изониазида исходным продуктом служит изоникотиновая кислота (IV). В промышленности используется несколько методов получения IV, из которых основными являются окисление 4-метил- и 4-этилпиридина. Первый может быть выделен из β-пиколиновой фракции — продукта коксохимической промышленности — или получен синтетически [1—5]. 4-Этилпиридин синтезируют из пиридина взаимодействием его с уксусным ангидридом и железом или цинком в уксусной кислоте [6]. В качестве окислителей наиболее широко используются марганцовокислый калий [7] и азотная кислота [8—10], применяются также каталитические методы окисления [11]. Наряду с этим 4-метилпиридин может быть окислен до IV селенистой кислотой [12] или, после перевода в смесь метилолпиколинов, разбавленной азотной кислотой [13—15]. Было показано, что для получения IV может быть использо-

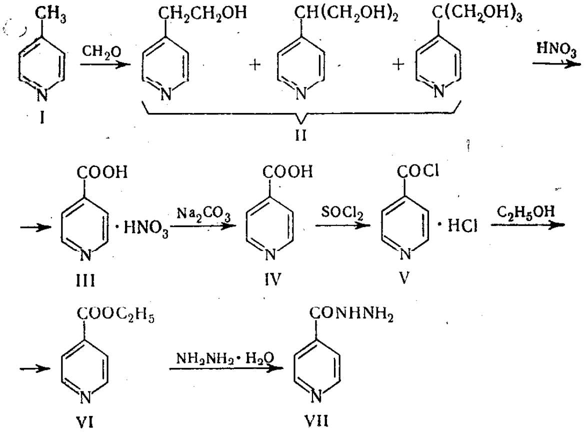
вана β-пиколиновая фракция без предварительного отделения 3-метилпиридина и 2, 6-лутидина, сопутствующих 4-метилпиридину.

Наиболее доступным и экономичным способом получения кислоты IV является последний.

Для синтеза изониазида (VII) кислоту IV подвергают этерификации и, далее, образующийся этиловый эфир изоникотиновой кислоты (VI) обрабатывают гидразингидратом.

Известно несколько способов этерификации IV: нагревание IV со спиртами в присутствии серной кислоты, реакция тех же компонентов с азеотропной отгонкой воды, превращение IV в хлорангидрид V, который со спиртами дает соответствующие эфиры изоникотиновой кислоты [16, 17]. Два последних метода обеспечивают более высокие выходы.

Наряду с указанным выше способом известен также синтез изониазида путем взаимодействия кислоты IV и гидразингидрата с азеотропной отгонкой воды [18]. Однако в этом случае наряду с VII образуются 1. 2-диизоникотиноилгидразин (2—3%) и 2, 5-ди-(4′-пиридил)-1-амино-1, 3, 4-триазол (8—10%) [19, 20].



1. Изоникотиновая кислота (IV). Смесь 15,175 кг 40% формалина и 11,95 кг β-пиколиновой фракции (т. кип. 138—146°) кипятят при перемешивании 16—18 часов.

По окончании реакции отгоняют с острым паром непрореагировавшие 3-метилпиридин, 2, 6-лутидин и формалин. Водный раствор 4-метилолпиколинов (II) подвергают окислению. Для этого полученный раствор II при температуре ~ 100° и перемешивании в течение 7—8 часов приливают к 36,3 кг 57—60% азотной кислоты. Затем нагревают при той же температуре 4 часа, охлаждают до 75—80° и перемешивают 2 часа с 350 г угля. Охлажденный и профильтрованный кислый раствор соли III медленно нейтрализуют углекислым натрием (~3 кг) до pH 3,5—3,7. Выделившуюся IV фильтруют, промывают водой (3×0,6 л) и сушат при 85—100°. Выход 3,08 кг, т. пл. 322—325° (из воды).

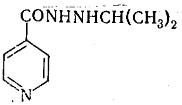
2. Гидрохлорид хлорангидрида изоникотиновой кислоты (V). 5 кг (42 мол) тионилхлорида в течение 30 минут приливают к 3,582 кг (29 мол) изоникотиновой кислоты. Температура при этом повышается до 60—70° и IV переходит в раствор. Реакционную массу нагревают $1\frac{1}{2}$ часа при 74—76° и избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме (350 мм). Полученный гидрохлорид (V) без выделения используется на следующей стадии.

3. Этиловый эфир изоникотиновой кислоты (VI). 2,864 кг безводного этилового спирта прибавляют при температуре не выше 75—80° к V, полученному на предыдущей стадии. Реакционную массу кипятят 1 час, охлаждают до 15—20°, добавляют 5 кг льда и нейтрализуют 20% раствором едкого натра (~3 л) до исчезновения кислой реакции (по конго), поддерживая температуру в массе не выше 20°. Затем прибавляют в течение 3 часов 8 л 20% раствора соды до pH 10,0—11,0, этиловый эфир изоникотиновой кислоты (VI) отделяют, а водно-щелочной раствор экстрагируют дихлорэтаном (3×1,5 кг). Дихлорэтановые экстракты и VI объединяют, сушат сульфатом натрия, фильтруют, упаривают и остаток перегоняют. Получают 4,346 кг (90%) VI, т. кип. 120—122° (20 мм).

4. Гидразид изоникотиновой кислоты (VII). К 4,346 кг (28,75 мол) VI приливают в течение 10 минут при 15—20° и перемешивании 1,791 кг (30,06 мол) 85% гидразингидрита. Температура массы при этом повышается до 60—70°. Оставляют на 4 часа, добавляют 1,3 кг спирта, нагревают до разжижения и сливают для кристаллизации. Выпавший VII отфильтровывают, промывают 1,6 кг спирта и высушивают. Получают 3,551 кг VII. Из спиртового раствора выделяют дополнительно 0,207 кг VII. Полученное вещество (3,758 кг) перекристаллизовывают из воды (1 : 2) с углем; из водного раствора при 4—5° выкристаллизовывается 2,56 кг VII. Водные маточные растворы упаривают до $\frac{1}{4}$ объема, получают дополнительно VII, который очищают описанным способом. Общий выход VII 3,65 кг (82%) на VI и 66,8% на IV).

ИПРАЗИД *

N^1-Изоникотиноил-N^2-изопропилгидразин.



$C_9H_{13}N_3O$ М. в. 179,23

Синонимы: ипрониазид, марсилид.

Бесцветные или слегка желтоватые иглы, без запаха, хорошо растворим в воде и спирте, плохо — в эфире и бензоле, т. пл. 110—114° (в пределах 2°).

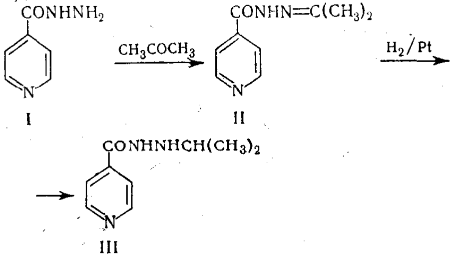
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются ВТУ № 2860-61.

Ипразид — один из наиболее активных ингибиторов моноаминоксидазы. Применяется в психиатрии для лечения больных с легкими и умеренными депрессивными состояниями. Имеются данные об уменьшении болевых ощущений при стенокардии под влиянием препарата.

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Т. П. Сычевой.

Выпускается в таблетках по 0,01; 0,025 и 0,05 г (список Б).

Синтез ипразида (III) осуществлен в 2 стадии: из гидразида изоникотиновой кислоты (I) и ацетона получают изопропилиден — изоникотиноилгидразин (II), который каталитическим гидрированием в присутствии окиси платины превращают в 1-изоникотиноил-2-изопропилгидразин — ипразид (III) [1—3].



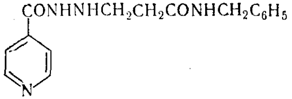
1. **Изоникотиноил-2-изопропилиденгидразин (II).** К 0,496 кг безводного изопропилового спирта при перемешивании прибавляют 0,137 кг (2,36 мол) ацетона и 0,3 кг (2,19 мол) I. Реакционную массу кипятят до полного растворения I (30—60 минут). К горячему раствору образовавшегося II прибавляют 1,185 кг безводного изопропилового спирта и используют на следующей стадии.

2. **1-Изоникотиноил-2-изопропилгидразин (III).** К теплому (35—40°) спиртовому раствору II, полученному в предыдущей стадии, при перемешивании прибавляют 1,8 г окиси платины и ведут гидрирование при 25—30° и начальном давлении водорода 4—5 атм. в течение 17—20 часов до прекращения поглощения водорода. Реакционную массу обрабатывают 7—8 г активированного угля и отфильтровывают уголь с осевшей на него платиновой чернью. От раствора III отгоняют изопропиловый спирт. Сухой остаток перекристаллизовывают из 1,6 л безводного бензола с 20—30 г угля. Горячий бензольный раствор III медленно охлаждают до 20° при работающей мешалке. Через 4 часа отфильтровывают кристаллы III, промывают бензолом (2×0,15 л) и сушат. Получают 0,3 кг (75,5%) III.

Из маточного раствора после отгонки бензола до объема 200—250 мл выделяют дополнительно III, который перекристаллизовывают из бензола (1 : 7) с 10% активированного угля. Получают дополнительно 10 г III. Общий выход ипразида 0,31 кг (79%), т. пл. 112—114°.

НИАМИД *

N^1[β-(Бензилкарбамил)-этил]-N^2-изоникотиноилгидразин.



$C_{16}H_{18}N_4O_2$ М. в. 298,35

* Пересмотрено и отредактировано с участием Г. М. Кадатского.

Синонимы: ниаламид, нуредал.

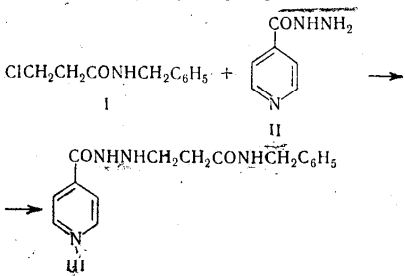
Белый порошок, хорошо растворим в спирте и этилацетате, не растворим в воде, ацетоне и эфире, т. пл. 151—152°.

Ниамид является ингибитором моноаминооксидазы. Применяется при психических депрессиях и при стенокардии.

Выпускается в таблетках по 0,025 и 0,1 г (список Б).

Имеются различные способы получения ниамида (III): из 1[-β-(бензилкарбамил)-этил]-пиридиний бромида и изоникотиноилгидразина [1, 2], из N-бензиламида β-бром(хлор)пропионовой кислоты и изоникотиноилгидразина в присутствии пиридина и диметилформамида [3], из бензиламина и 1-изоникотиноил-2-(β-карбметоксиэтил)-гидразина [4. 6]. При этом выходы III не превышают 25—52%.

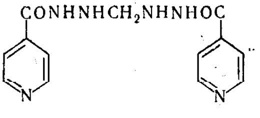
Наиболее простым из этих методов является взаимодействие N-бензиламида β-хлорпропионовой кислоты (I) (см. препарат «Хлорокон») с изоникотиноилгидразином (II) (см. препарат «Изониазид»).



39,4 г (0,21 мол) I, 15,6 г пиридина, 164 г диэтиленгликоля, 74 г (0,54 мол) II и 37 г измельченного бикарбоната натрия медленно при энергичном перемешивании нагревают до 140° и оставляют при этой температуре на 3 часа. Охлаждают до 100°, добавляют при перемешивании 360 мл воды, доводят температуру массы до 20° и отфильтровывают 3,4 г побочного продукта. Фильтрат выдерживают 48 часов при 0°. Выпавший осадок ниамида отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 27,5 г III, который перекристаллизовывают из смеси 55 мл этанола и 110 мл этилацетата. Выход 22 г (34,4% на I) III, т. пл. 151—152°.

МЕТАЗИД *

1,1′-Метилен-бис-изоникотиноилгидразин, или бис-изоникотиноилгидразинометан.



$C_{13}H_{14}N_6O_2$ М. в. 286,30

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Т. П. Сычевой.

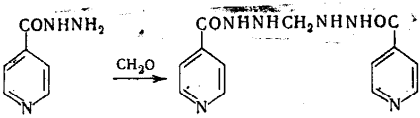
Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, растворим в разбавленных минеральных кислотах, не растворим в холодной воде и горячей воде и в органических растворителях, т. пл. 175—181° (разл.) (в запаянном капилляре).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 417).

Метазид — активный туберкулостатический препарат. Применяется для лечения различных форм туберкулеза, по действию близок к фтивазиду и изониазиду, значительно менее токсичен, чем изониазид; при приеме внутрь хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и проникает в спинномозговую жидкость.

Выпускается в таблетках по 0,1; 0,3 и 0,5 г (список Б).

Синтез метазида (II) осуществлен взаимодействием гидразида изоникотиновой кислоты (I) с формальдегидом в водной среде [1, 2].

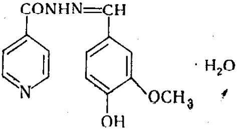


I II

Бис-изоникотиноилгидразинометан (II). Суспензию 5 кг (35,4 мол) I в 36 л воды нагревают до 60—80°. Когда I полностью растворится, прибавляют 1 кг угля, нагревают при той же температуре 5—10 минут и фильтруют, уголь промывают 2 л горячей воды. К фильтрату при 60—80° прибавляют 29 кг (35,7 мол) 37% формалина и продолжают перемешивание. Через 5—10 минут начинается образование белого осадка. Смесь перемешивают 1½ часа при 60—80°, охлаждают до 15—20° и через 3 часа осадок отфильтровывают, промывают от формалина 30—40 л холодной воды и 2,4 кг этилового спирта. Выход II 4,88 кг (95,8%).

ФТИВАЗИД

Изоникотиноил-(3-метокси-4-оксибензаль)-гидразон, гидрат.



$C_{14}H_{13}N_3O_3 \cdot H_2O$ М. в. 289,29

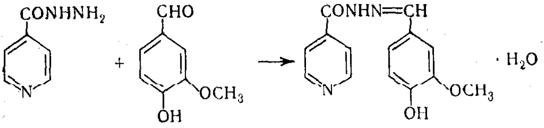
Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина, без вкуса, почти не растворим в воде и спирте, легко растворим в ледяной уксусной кислоте, неорганических кислотах и щелочах.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 535).

Фтивазид — оригинальный отечественный противотуберкулезный препарат, по свойствам близок к изониазиду, но менее токсичен [1—3]. Фтивазид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и легко проникает в различные органы и жидкости организма. Применяется в тех же случаях, что и изониазид.

Выпускается в таблетках по 0,1; 0,3 и 0,5 г (список Б).

Синтез фтивазида (III) осуществляют взаимодействием гидразида изоникотиновой кислоты (I) с ванилином (II) в водной среде.

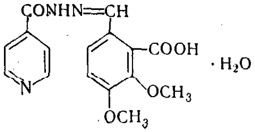


I II III

К нагретому до 50° раствору 4,165 кг (27,3 мол) II в 83 л воды приливают в течение 15—20 минут нагретый до 50° раствор 3,758 кг (26,6 мол) 97% I в 20 л воды. Оставляют на 3 часа при 60°, затем реакционную массу охлаждают до 20°, отфильтровывают III, промывают 15 л нагретой до 70° воды и сушат при 60°. Получают 7,717 кг (97,43% на I) III.

САЛЮЗИД *

2-Карбокси-3, 4-диметоксибензальизоникотиноилгидразон, гидрат.



$C_{16}H_{15}N_3O_5 \cdot H_2O$ М. в. 347,32

Мелкокристаллический порошок зеленовато-желтого цвета, легко растворим в щелочах и неорганических кислотах, трудно — в спирте и воде, не растворим в эфире и хлороформе, т. пл. 196—203°.

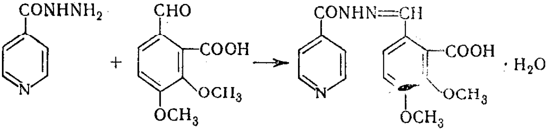
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются ВТУ № 1988-55.

Салюзид — оригинальный отечественный туберкулостатический препарат, применяется для лечения туберкулеза [1].

Выпускается в таблетках по 0,5 г (список Б).

Синтез 2-карбокси-3, 4-диметоксибензальизоникотиноилгидразона — салюзида (III) — осуществляют взаимодействием изоникотиноилгидразида (I) с опиановой кислотой (II) [2].

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Т. В. Гортинской.

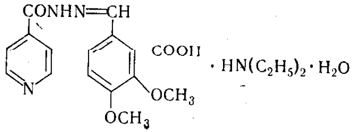


I II III

2-Карбокси-3, 4-диметоксибензальизоникотиноилгидразон (III). К раствору 3,3 кг (14,21 мол) 92% опиановой кислоты (II) в 60 л дистиллированной воды при 70—80° прибавляют нагретый до 60—70° раствор 2 кг (14,23 мол) 97% изоникотиноилгидразида (I) в 10 л дистиллированной воды. Реакционную массу выдерживают 2 часа при 70—80°, III отфильтровывают, промывают горячей дистиллированной водой, спиртом и сушат при 50°. Выход III 4,5 кг (91,2% на I и 90,6% на II), т. пл. 196—203°.

САЛЮЗИД РАСТВОРИМЫЙ *

Диэтиламмониевая соль 2-карбокси-3, 4-диметоксибензальизоникотиноилгидразона, гидрат.



$C_{20}H_{26}N_4O_5 \cdot H_2O$ М. в. 420,

Белый или белый со слегка желтоватым или зеленоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворим в воде, плохо — в спирте, не растворим в эфире и уксусной кислоте.

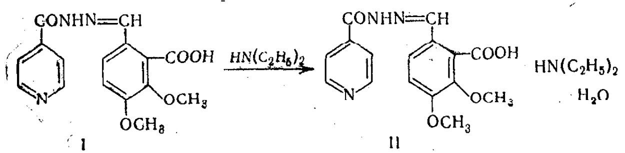
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 534-62 (1963, сб. 2, стр. 175).

Салюзид растворимый — оригинальный отечественный противотуберкулезный препарат, применяется для общего и местного воздействия при туберкулезе мозговых оболочек, плевры, слизистых оболочек, верхних дыхательных путей, лимфатических узлов, туберкулезных свищах, туберкулезном поражении глаз [1].

Выпускается в порошке и в ампулах по 1; 2 и 10 мл 5% и 10 мл 10% раствора (список Б).

Синтез солюзида растворимого (II) осуществляется взаимодействием салюзида (I) с 1,5 молями диэтиламина в среде этилового спирта [2].

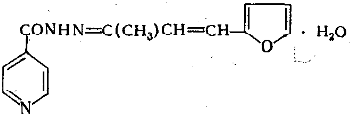
* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Т. В. Гортинской.



К хорошо перемешиваемой смеси 2,55 кг (7,34 мол) I и 6,8 л этилового спирта в течение 15—20 минут прибавляют 0,8 кг (10,96 мол) перегнанного диэтиламина. Температуру реакционной массы доводят в течение 20—30 минут до 70°, к раствору добавляют 25 г угля, нагревают 10 минут и фильтруют горячим. Фильтрат оставляют при 10—12° на 4—5 часов, выделившийся II отфильтровывают, промывают 1,2 кг охлажденного до 5° этилового спирта и сушат. Получают 2,49 кг II. Из спиртовых маточных растворов выделяют дополнительно 0,31 кг II. Общий выход II 2,8 кг (90%).

ЛАРУСАН

Изоникотиноилгидразон фурфуральацетона, гидрат.



$C_{14}H_{13}N_3O_2 \cdot H_2O$ М. в. 273,30

Светло-желтый или со слегка зеленоватым оттенком кристаллический порошок, практически не растворим в холодной воде и эфире, очень мало растворим в горячей воде, спирте, хлороформе и метиловом спирте, легко растворим в разбавленной соляной и серной кислотах, т. пл. 189—191°.

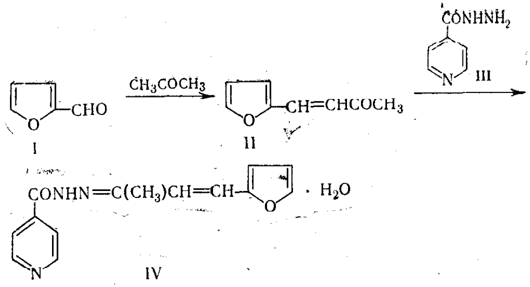
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 802-65.

Ларусан — оригинальный отечественный противотуберкулезный препарат, применяется для лечения туберкулеза.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,1; 0,3 и 0,5 г (список Б).

Синтез ларусана (IV) состоит из 2 стадий: при взаимодействии фурфурола (I) с ацетоном образуется фурфуральацетон (II), который с гидразидом изоникотиновой кислоты (III) дает изоникотиноилгидразон фурфуральацетона — ларусан (IV) [1].

1. Фурфуральацетон (II). К раствору 200 г (5 мол) едкого натра в 2,4 л воды прибавляют 5 кг (86,2 мол) 98% ацетона и затем приливают при перемешивании 4,04 кг (42 мол) 94% I, поддерживая при этом температуру 24—28°. Массу перемешивают 1 час при 20° и после отстаивания в течение 10 часов отделяют нижний слой (6,6 л). Отгоняют 0,5 л ацетона, оставшуюся массу охлаждают до 40°, перемешивают 5 минут с 8 л воды и вновь отделяют нижний маслянистый слой. Получают 5—5,2 кг продукта с содержанием II 68—70%, который подвергают раз-



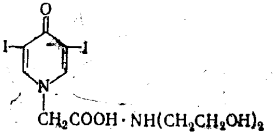
гонке в вакууме. Собирают фракцию, т. кип. 118—120° (3 мм). Выход II 3,10 кг (54,33%).

2. Изоникотиноилгидразон фурфуральацетона (IV). 3,24 кг (23,4 мол) измельченного 96% III, 3,4 кг (25 мол) II и 6,92 кг 95% метанола кипятят 1 час, оставляют на 3 часа при 20°, затем 2 часа охлаждают до 10—15° с перемешиванием и оставляют при этой температуре на 10 часов с выключенной мешалкой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2 кг метанола, затем водой, нагретой до 30—40° (2×5 л). Получают 5,81 кг IV, который перекристаллизовывают из 35 л 75% метанола с углем (0,9 кг).

Получают 5,32 кг (89,6% на III, 49,1% на I) фармакопейного IV.

КАРДИОТРАСТ

Диэтаноламиновая соль 3,5-дийод-4-пиридон-1-уксусной кислоты.



$C_7H_5I_2NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_2$ М. в. 510,5

Синонимы: дийодон, дийодраст, урогност, урограф, умбрадил.

Белый кристаллический порошок, хорошо растворим в воде, плохо — в спирте, не растворим в бензоле, хлороформе, ацетоне.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 163).

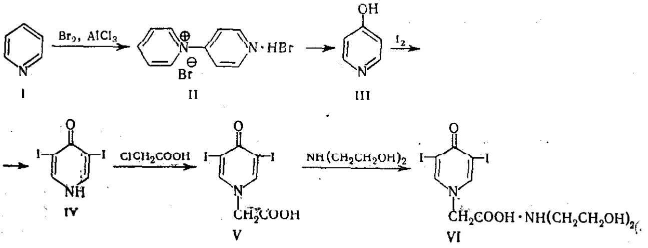
Кардиотраст — рентгеноконтрастное средство, применяется для рентгенологического исследования почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря, кровеносных сосудов и сердца; используют также для исследования функции почек.

Выпускается в ампулах по 10 мл 30%, 50% и 70% раствора, по 20 мл 50% и 70% раствора, по 2 мл 30%, 50% и 70% раствора.

Кардиотраст получают следующим путем [1, 2]. При действии брома на пиридин (I) в присутствии хлористого алюминия образуется

пиридилпиридиний дибромид (II), гидролиз которого приводит к 4-оксипиридину (III) *Последний можно получить также из пиридилпиридиний дихлорида* [3, 4].

III без выделения йодируют элементарным йодом с повторным подкислением и подщелачиванием до 3,5-дийод-4-пиридона (IV). Взаимодействием с монохлоруксусной кислотой IV переводят в 3,5-дийод-4-пиридон-1-уксусную кислоту (V); из V и диэтаноламина получают кардиотраст (VI).



1. Пиридилпиридиний дибромид (II). 0,56 кг (4,2 мол) 94% безводного хлористого алюминия растворяют в 28 кг (35,5 мол) пиридина при 45° и к охлажденному до 20° раствору приливают 41,5 кг хлороформа и 28 кг (17,2 мол) брома, регулируя скорость прибавления так, чтобы температура не превышала 20—25°. Затем реакционную массу перемешивают при 20° в течение часа и оставляют без перемешивания на 48 часов. Добавляют 30 л воды и при 60° отгоняют водный хлороформ (~20 л). Операцию повторяют еще 2 раза, добавляя в массу при 40° воду. Получают около 85 л водного раствора II.

2. 4-Оксипиридин (III). К раствору II, полученному от предыдущей стадии, прибавляют при перемешивании 28 кг *уксуснокислого натрия*, массу кипятят (102—105°) 15 часов, охлаждают, фильтруют от смолистого осадка и осадок промывают теплой водой (3 л). К фильтрату прибавляют 90 кг 20% раствора едкого натра и при 60—80° отгоняют водный пиридин. Массу охлаждают до 40° и фильтруют. Получают около 110—120 л раствора III, который идет на йодирование.

3. 3, 5-Дийод-4-пиридон (IV). 110—120 л раствора III и 44 кг 50% едкого натра нагревают при перемешивании до 60° и прибавляют 60 кг (23,5 мол) йода. Температуру поднимают до 86°, перемешивают 30 минут и проводят последовательно медленное подкисление при 86—90° соляной кислотой (до pH 1,0—2,0) и быстрое подщелачивание при 94—95° 50% раствором едкого натра (до pH 10,0). Эту операцию повторяют 5 раз. Затем массу охлаждают до 50—55°, прибавляют 20 кг сульфата натрия, нагревают до 86°, подкисляют вновь до *pH* 1,0—2,0, охлаждают до 40°, фильтруют и осадок IV промывают водой (5 л). Получают 80 кг пасты IV, которую очищают растворением при 60° в 5% растворе едкого натра (192 кг), обработкой углем (1,2 кг), фильтрацией и осаждением соляной кислотой (26,1 кг). Получают 19 кг IV, т. пл. 320—323°.

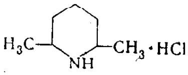
4. 3, 5-Дийод-4-пиридон-1-уксусная кислота (V). 36,8 кг 4% раствора едкого натра нагревают до 60° и при перемешивании растворяют в нем 12 кг (34 мол) IV. К реакционной массе прибавляют раствор 4,35 кг (37,5 мол) хлоруксусной кислоты в 24 кг 10% раствора едкого

натра (pH 8,0). Массу кипятят при перемешивании 3 часа. Горячий раствор обрабатывают углем (1 кг), фильтруют, к фильтрату при 50° добавляют 21 кг хлористого натрия и охлаждают до 18—20°. Натриевую соль V отфильтровывают и промывают насыщенным раствором хлористого натрия (3 л). Отжатую пасту натриевой соли V растворяют в 35 л воды, обрабатывают раствор при 50—70° углем (1 кг), фильтруют, к фильтрату вновь добавляют 15,5 кг хлористого натрия, охлаждают до 20° и фильтруют. Получают 25 кг пасты натриевой соли V. Ее растворяют в дистиллированной воде (50 л), обрабатывают углем (1 кг) при 60—65°, фильтруют и выделяют V прибавлением 9—10 кг соляной кислоты. Получают 10,5 кг технической V. Последнюю нагревают до 50—60° в 32 л дистиллированной воды, прибавляют 1,5 кг $NaHCO_3$, образовавшийся раствор обрабатывают углем (1,5 кг), фильтруют и к фильтрату при 35—40° добавляют 3,7 г соляной кислоты. Массу охлаждают, фильтруют и промывают от хлоридов дистиллированной водой (~100 л). Получают 7,8 кг V, которую перекристаллизовывают из воды (1 : 5). Получают 3,45 кг (49,2%) V, т. пл. 233—236°.

5. Диэтаноламиновая соль 3, 5-дийод-4-пиридон-1-уксусной кислоты (VI). 10 кг (22 мол) V растворяют при 60° в 100 л этанола, прибавляют 1,5 кг угля и раствор 9,43 кг (32,6 мол) диэтаноламина в 1,8 л спирта. Смесь перемешивают, горячий раствор фильтруют, фильтрат охлаждают до 15°, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают спиртом (2×2 л). Получают 10 кг (80%) VI.

НАНОФИН *

Гидрохлорид 2, 6-диметилпиперидина.



$C_7H_{15}N \cdot HCl$ М. в. 149,67

Белый кристаллический порошок, растворим в воде и спирте, не растворим в ацетоне и эфире.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируется МРТУ 42 № 349-62 (1963, сб. 1, стр. 183).

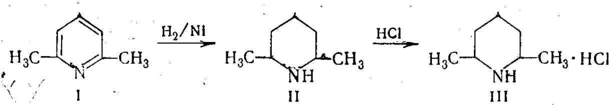
Нанофин — оригинальный отечественный ганглиоблокатор, применяется при лечении гипертонической болезни I и II стадии [1].

Выпускается в таблетках по 0,1 г и ампулах по 1 мл 2% и 5% раствора (список Б).

Синтез нанофина (III) осуществляют из 2, 6-лутидина (I), который выделяют из отходов β-пиколиновой фракции после получения изоникотиновой и никотиновой кислот и гидрируют до 2, 6-диметилпиперидина (II). Последний переводят в гидрохлорид, 2, 6-диметилпиперидина — нанофин (III) [2].

350 г I, 1 л этилового спирта и 80 г никеля Ренея гидрируют при 170—180° и давлении водорода до 70 атм. После прекращения поглощения водорода реакционную массу охлаждают, фильтруют от катализатора и подкисляют соляной кислотой до pH 1,0—2,0. Кислый раствор упаривают в вакууме (300—350 мм) до начала кристаллизации, после чего прибавляют 400 мл ацетона, перемешивают, охлаждают до

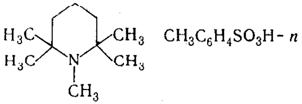
* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Н. А. Серовой.



0—5° и выпавший III фильтруют. Получают 285 г III. Маточный ацетоно-спиртовой раствор упаривают до сиропообразной массы и охлаждают до 0—(+2)°. Выделившийся нанофин фильтруют и перекристаллизовывают из смеси 25 мл спирта и 75 мл ацетона. Получают дополнительно 44 г III. Общий выход нанофина 320 г (67% на III).

ПИРИЛЕН

п-Толуолсульфонат 1, 2, 2, 6, 6-пентаметилпиперидина.



$C_{10}H_{21}N \cdot C_7H_8O_3S$ М. в. 327,482

Синонимы: пемпидин, синаплег.

Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха или с очень слабым запахом, растворим в воде, спирте и ацетоне, не растворим в эфире, т. пл. 156—160°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 544).

Пирилен — активный ганглиоблокатор, применяется при гипертонической болезни, спазмах периферических сосудов (эндартериит и др.), язвенной болезни желудка.

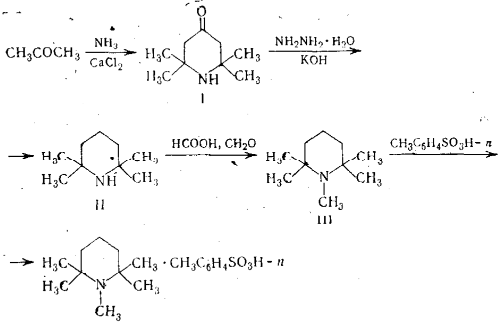
Выпускается в таблетках по 0,005 г (список Б).

Синтез пирилена (IV) осуществляют из триацетонамина (2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидона-4) (I), который получают пропусканием газообразного аммиака в смесь ацетона с безводным хлористым кальцием [1, 2].

I восстанавливают по Кижнеру до 2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидина (II), последний метилируют смесью муравьиной кислоты и формалина и образующийся 1, 2, 2, 6, 6-пентаметилпиперидин (III) действием *п*-толуолсульфокислоты переводят в IV [3, 4].

1. Триацетонамин (I). В смесь 2,5 кг безводного ацетона и 800 г безводного измельченного хлористого кальция пропускают из баллона газообразный аммиак. Барботаж аммиака производят в течение 15 минут через каждые 3 часа 14—18 раз, до привеса 245—250 г. По окончании насыщения реакционную массу оставляют при 15—17° на 4 суток, а затем выливают в 750 мл 50% раствора едкого натра и экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные экстракты сушат поташом, эфир отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 0,780 кг (34,6%) I, т. кип. 100—118° (20 мм).

2. 2, 2, 6, 6-Тетраметилпиперидин (II). К раствору 157 г (2,7 мол) едкого кали в 800 мл этиленгликоля прибавляют 172 г (1,11 мол) I и 168 мл (2,86 мол) 85% гидразингидрата. Смесь нагревают $1^1/_2$—2 часа при 135—145° и отгоняют II, гидразингидрат и воду, постепенно повы-



IV

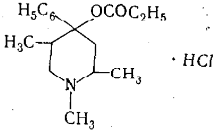
шая температуру до 195—205°. Отгон экстрагируют эфиром, эфирный экстракт сушат поташом, упаривают и остаток перегоняют. Получают 82 г (51%) II, т. кип. 150—160°.

3. **1, 2, 2, 6, 6-Пентаметилпиперидин (III).** К 141 г (1 мол) II прибавляют при охлаждении и перемешивании 271 г (5 мол) 85% раствора муравьиной кислоты и 189 г (2,2 мол) 35% раствора формалина. Смесь нагревают 8 часов при 95—98°, охлаждают и прибавляют 400 мл 40% раствора едкого натра. Выделившееся маслянистое вещество экстрагируют эфиром, эфирный раствор сушат щелочью, эфир отгоняют, остаток перегоняют. Получают 108,3 г (70%) III, т. кип. 175—185°.

4. **Толуолсульфонат 1, 2, 2, 6, 6-пентаметилпиперидина (IV).** К раствору 155 г III в безводном спирте прибавляют раствор 190,2 г *n*-толуолсульфоновой кислоты в безводном спирте. При стоянии выпадают кристаллы IV, которые отфильтровывают. К фильтрату добавляют 5-кратное количество эфира и получают дополнительно IV. Объединенные осадки перекристаллизовывают из смеси спирта с эфиром (1 : 3). Получают 188 г IV, т. пл. 158—160°.

ПРОМЕДОЛ

Гидрохлорид 1, 2, 5-триметил-4-фенил-4-пропионилоксипиперидина.



$C_{17}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ М. в. 311,85

Синоним: тримеперидин гидрохлорид.

Белый кристаллический порошок, без запаха или со слабым запахом, легко растворим в воде, хлороформе и спирте, не растворим в эфире и бензоле.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 562).

Промедол — оригинальный отечественный анальгетик [1]. Применяется как болеутоляющее средство при травмах и различных заболеваниях, сопровождающихся болями, а также для обезболивания и ускорения родов.

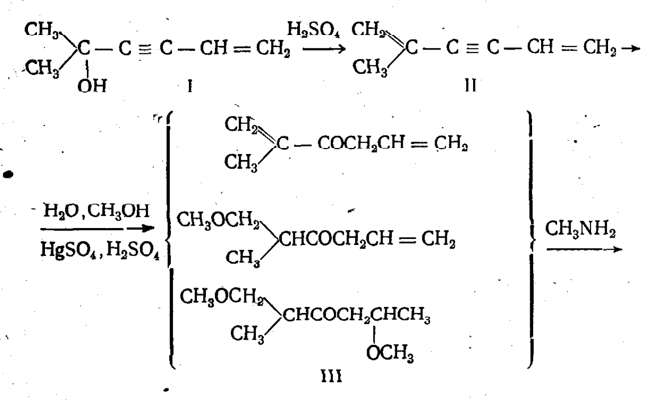
Выпускается в таблетках по 0,025 г и ампулах по 1 мл 1% и 2% раствора (список А).

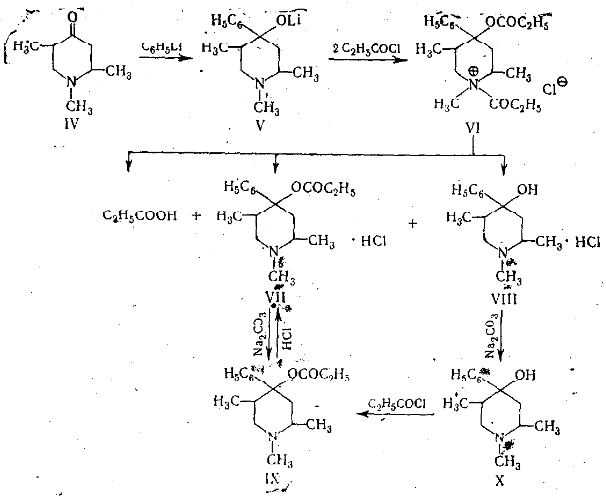
Синтез промедола осуществляют, исходя из 1, 2, 5-триметилпиперидона-4 (IV) [1]. Последний получают по следующей схеме. Диметил-(винилэтинил)-карбинол (I) дегидратацией 50% серной кислотой превращают в винилизопропенилацетилен (II) [2, 3]. Далее II подвергают гидратации в среде 85% водного метанола в присутствии окисной сернокислой ртути и серной кислоты [4]. При этом образуется смесь аллилизопропенилкетона и отвечающих ему метоксикетонов (смесь III). Ненасыщенные вещества II и III легко полимеризуются при хранении, поэтому их следует использовать для дальнейшего синтеза непосредственно после получения или стабилизировать добавлением 0,5% пирогаллола.

Кетоны III с помощью водного раствора метиламина циклизуют в IV [2, 5]. При взаимодействии IV с фениллитием образуется литиевый алкоголят 1, 2, 5-триметил-4-фенилпиперидола-4 (V), который с хлористым пропионилом дает продукт присоединения последнего к 1, 2, 5-триметил-4-фенил-4-пропионил-оксипиперидину (VI). При действии водной соляной кислоты VI разлагается с образованием пропионовой кислоты и гидрохлоридов 1, 2, 5-триметил-4-фенил-4-пропионилоксипиперидина (VII) и 4-фенил-1, 2, 5-триметилпиперидола-4 (VIII). Смесь оснований IX и X, выделенных из гидрохлоридов VII и VIII, подвергается дополнительной этерификации хлористым пропионилом.

1. Винилизопропенилацетилен (II). 10 кг (90,83 мол) I, от которого отогнаны летучие примеси (до 50° при 10 мм), при охлаждении водой смешивают с 10 кг 50% серной кислоты. Реакционную массу нагревают 4 часа при 60°, охлаждают до комнатной температуры, нижний слой кислоты отделяют, а верхний промывают при перемешивании 3 л воды. Получают 8,03 кг (73,4%) 76,6% II.

2. Смесь кетонов (III). К смеси 7,365 кг (11,56 мол) 77% II, 19,7 л метанола, 48 г концентрированной серной кислоты и 2,8 л воды при





энергичном перемешивании и температуре 60—65° прибавляют порциями 280 г мелкорастертой сернокислой окисной ртути: вначале вносят 120 г, а затем прибавляют 4 раза, каждые 3 часа, по 40 г. Реакция с сернокислой ртутью длится 19 часов. После этого массу охлаждают до 15—20° и при помощи вакуума отсасывают раствор. Шлам промывают 300 мл метанола, метанольный раствор присоединяют к основному раствору, отделенному от шлама, нейтрализуют 150 г сухой соды и упаривают в вакууме (200—300 мм). Одновременно с метанолом частично отгоняется непрореагировавший II и образовавшиеся при реакции III. Общее количество отгоняемой смеси 18—20 л. Из остатка после отгонки метанола отделяют нижний водный слой, верхний слой промывают при перемешивании 2 л воды. Получают 7,81 кг (57,5% на II или 34,6% на I) 64,4% смеси кетонов в виде подвижной слегка мутноватой жидкости темно-коричневого цвета с резким запахом, слезоточивой.

3. 1, 2, 5-Триметилпиперидон-4 (IV). К 7,57 кг технической смеси кетонов III (61,2%, 32,8 мол) приливают при перемешивании и охлаждении водой 4,5 кг (42,3 мол) 29,1% водного раствора метиламина. Реакционную массу перемешивают 3 часа при 20° и 2 часа при 60—70°. Затем в вакууме отгоняют не вошедший в реакцию метиламин и воду, подкисляют при 10—15° соляной кислотой (~3,5 л) по конго и упаривают в вакууме. Массу охлаждают до 10—15°, экстрагируют эфиром (3×2 л) нейтральные продукты, а водный раствор гидрохлоридов охлаждают и насыщают твердым едким кали (~5 кг). Верхний слой IV отделяют, нижний — водно-щелочной — экстрагируют эфиром (5×2,5 л). Объединенный эфирный экстракт присоединяют к IV, сушат поташом, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме при 64—72° (7—10 мм). Выход 95% IV 2, 82 кг (58,3% на III или 20,2% на I).

4. 1, 2, 5-Триметил-4-фенил-4-пропионилоксипиперидин (IX). 1,584 кг (10 мол) бромбензола прибавляют к суспензии 170 г лития в 9 л без-

водного эфира с такой скоростью, чтобы происходило интенсивное кипение эфира. По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют под азотом от не вошедшего в реакцию лития и приливают в течение 1 часа с перемешиванием 1,269 кг (8,54 мол) свежеперегнанного IV. Затем в течение 1 часа прибавляют 1,342 кг (14,5 мол) хлористого пропионила, регулируя скорость прибавления, как и в случае IV, таким образом, чтобы реакция проходила при интенсивном кипении эфира. По окончании реакции при температуре не выше 20° приливают 3,5 л воды, а затем 15 мл концентрированной соляной кислоты до кислой реакции по конго. Пропускание азота прекращают. Эфирный слой отделяют, водный — экстрагируют бензолом (3×1 л) для извлечения нейтральных продуктов (дифенил, бромбензол и др.). К водному слою приливают 2 л бензола и при перемешивании постепенно прибавляют 2,5 кг углекислого натрия. Бензольный слой отделяют, водный — экстрагируют бензолом. После отгонки бензола остаток перегоняют в вакууме при 1—2 мм, собирают фракцию 125—156° (1,75 кг), представляющую собой смесь оснований IX и X.

5. Гидрохлорид 1, 2, 5-триметил-4-фенил-4-пропионилоксипиперидина (VII). К раствору 1,75 кг смеси оснований (IX и X) в 5,2 л безводного бензола приливают в течение 30 минут 600 г (6,48 мол) хлористого пропионила и реакционную массу оставляют на 10 часов. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывают и промывают бензолом (4×250 мл). Получают 904 г неочищенного промедола (VII).

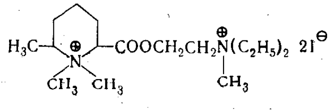
К маточному раствору прибавляют при перемешивании 1,5 л воды и соляную кислоту до кислой реакции по конго, слой бензола отделяют, а водный — экстрагируют 1 л бензола. Затем водный раствор обрабатывают 1,5 кг соды и экстрагируют бензолом. Экстракт сушат сульфатом натрия, бензол отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 793 г смеси IX и X, т. кип. 125—156° (1—2 мм).

Полученную смесь оснований перерабатывают далее, как это описано выше (оснований — 793 г, бензола — 1 л, хлористого пропионила — 264 г). Получают 342 г неочищенного VII.

Технический VII в количестве 1,246 кг перекристаллизовывают из безводного изопропилового спирта (3,1 л). Получают 1,034 кг (38,7% на IV) VII (с учетом выделенного из маточных растворов).

ДИКОЛИН

Дийодметилат β-диэтиламиноэтилового эфира 1, 6-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты.



$C_{16}H_{34}I_2N_2O_2$ М. в. 540,30

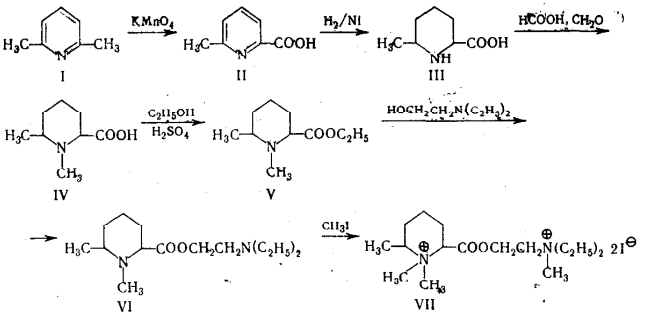
Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, без запаха или со слабым запахом, слегка гигроскопичен, легко растворим в воде и спирте, не растворим в эфире и ацетоне, т. пл. 214—216° (разл.).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 245).

Диколин — оригинальный отечественный ганглиоблокирующий препарат [1]. Применяется при гипертонической болезни, спазмах периферических сосудов и органов брюшной полости, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при бронхиальной астме. Может иметь применение в качестве родоускоряющего средства.

Выпускается в таблетках по 0,05 и 0,1 г и в ампулах по 1 и 2 мл 1% раствора (список Б).

Диколин (VII) получают, исходя из 2, 6-лутидина (I). Последний окисляют перманганатом калия в 6-метилпиридин-2-карбоновую кислоту (II), гидрируют пиридиновое ядро с никелем Ренея, образовавшуюся 6-метилпиперидин-2-карбоновую кислоту (*III*) метилируют по азоту смесью муравьиной кислоты и формалина и образующуюся 1, 6-диметилпиперидин-2-карбоновую кислоту (IV) этерифицируют этиловым спиртом [2]. Этиловый эфир 1, 6-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (V) переэтерифицируют диэтиламиноэтанолом и образовавшийся алкаминоэфир (VI) с йодистым метилом переводят в VII [3].



1. **6-Метилпиридин-2-карбоновая кислота (II).** 1 кг (9,35 мол) I смешивают с 12,5 л воды и при перемешивании и температуре не выше 50° порциями по 0,375 кг прибавляют 3 кг (19 мол) перманганата калия. Прибавление следующей порции ведут после обесцвечивания раствора. Отфильтровывают двуокись марганца, осадок промывают теплой водой (2×2 л), промывную воду присоединяют к основному фильтрату и отгоняют с острым паром не вошедший в реакцию 2, 6-*лутидин*. Раствор калиевой соли II (8—10 л) используют на следующей стадии.

2. **6-Метилпиперидин-2-карбоновая кислота (III).** Раствор калиевой соли II от предыдущей стадии гидрируют в присутствии 0,150 кг никеля Ренея при 150° и начальном давлении 70 атм. до прекращения поглощения водорода. Реакционную массу фильтруют от катализатора и подкисляют серной кислотой до pH 4,0—5,0. Получают 8—10 л раствора III, который передается на следующую стадию.

3. **1, 6-Диметилпиперидин-2-карбоновая кислота (IV).** Раствор III (8—10 л) упаривают в вакууме (температура не выше 70°) до объема 3 л. К остатку прибавляют 0,704 кг (8 мол) 35% формалина и 0,92 кг (20 мол) муравьиной кислоты. Реакционный раствор нагревают при 90—95° 15 часов. Массу охлаждают до 60° и передают на следующую стадию.

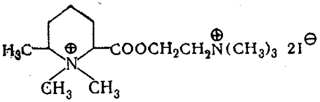
4. Этиловый эфир 1, 6-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (V). Раствор от предыдущей стадии, содержащий IV, упаривают в вакууме (температура 75—90°). К остатку приливают 4,725 л абсолютного спирта, 1,575 л бензола и отгоняют на колонке воду в виде азеотропа с бензолом и спиртом (отгоняется 0,25—0,3 л водно-спиртовой смеси). Массу охлаждают до 20°, прибавляют 0,9 кг серной кислоты и 0,3 л спирта и нагревают до 74—76°. Нагревание продолжают до прекращения отделения воды (0,2—0,3 л водно-спиртовой смеси). Отгоняют смесь спирта и бензола, к остатку прибавляют 1,5 л воды, 2 кг льда, 4 л дихлорэтана и при 5—10° вносят 5 л насыщенного раствора соды (до pH 10,0). Дихлорэтановый слой отделяют, а водный — экстрагируют дихлорэтаном (4×2 л). Экстракты сушат поташом, дихлорэтан отгоняют в вакууме, остаток перегоняют. Получают 0,503 кг (26% на I) 91% V, т. кип. 72—87° (4 мм).

5. Диэтиламиноэтиловый эфир 1, 6-диметилпипеколиновой кислоты (VI). В 10,35 кг (88,4 мол) β-диэтиламиноэтанола растворяют при 50—60° 0,039 кг (1,7 мол) натрия. К раствору прибавляют 1,349 кг (7,29 мол) V, нагревают до 145—150° и оставляют на 4½ часа. Образующийся в процессе реакции спирт отгоняют. Затем отгоняют в вакууме при 100° β-диэтиламиноэтанол (7,45 кг). Остаток охлаждают, приливают 3 л воды и 1,7 л 50% раствора поташа и экстрагируют эфиром (6×2 л). Эфирные растворы сушат поташом и эфир отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. Получают 1,315 кг (63,4%) 97% VI, т. кип. 143—150° (8 мм).

6. Дийодметилат β-диэтиламиноэтилового эфира 1, 6-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (VII). 1,375 кг (5,21 мол) 97% VI растворяют в 3,3 кг ацетона. К охлажденному до 15—18° раствору в течение 10—15 минут прибавляют 1,85 кг (13 мол) йодистого метила при температуре не выше 40—45°. Затем реакционную массу перемешивают 4 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 2 л ацетона. Получают 2,732 кг (97%) VII, т. пл. 214—216° (разл.).

ДИМЕКОЛИН

Дийодметилат β-диметиламиноэтилового эфира 1, 6-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты.



$C_{14}H_{30}I_2N_2O_2$ М. в. 512,2

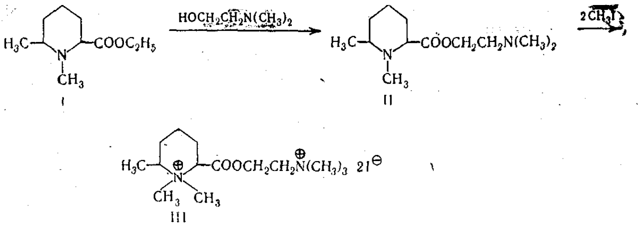
Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворим в воде и горячем спирте, практически не растворим в ацетоне, т. пл. 196—201° (разл.) (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются ВТУ № 3044-62.

Димеколин — оригинальный отечественный препарат, оказывающий активное ганглиоблокирующее действие [1]. Применяется при периферических сосудистых расстройствах и гипертонической болезни. Особенно эффективен при гипертонических кризах [2].

Выпускается в таблетках по 0,01 и 0,05 г и ампулах по 1 мл 1% раствора (список Б).

Димеколин получают переэтерификацией этилового эфира 1, 6-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (I) β-диметиламиноэтанолом [3]. Образующийся при этом β-диметиламиноэтиловый эфир 1, 6-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (II) при взаимодействии с йодистым метилом образует димеколин (III) [4].

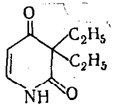


1. β-Диметиламиноэтиловый эфир 1, 6-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (II). В 1,264 кг (12 мол) β-диметиламиноэтанола растворяют 7,4 г (0,32 мол) натрия при 50—60°. К реакционной массе приливают 0,175 кг (0,81 мол) 86% I, нагревают с перемешиванием $1^1/_2$ часа до 136—138° и отгоняют в вакууме избыток β-диметиламиноэтанола (0,8 л). Остаток обрабатывают 250 мл 20% раствора поташа и 0,4 л воды и экстрагируют эфиром (4×0,5 л). Эфирные экстракты сушат поташом и эфир отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. Получают 0,143 кг (77%) II, т. кип. 125—129° (7 мм).

2. Дийодметилат β-диметиламиноэтилового эфира 1, 6-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (III). К раствору 0,143 кг (0,62 мол) II и 1,32 л ацетона при 15—20° прибавляют с перемешиванием 0,246 кг (1,73 мол) йодистого метила. Массу перемешивают 30 минут при 17—20° и оставляют на 12—16 часов. Ацетоновый маточник декантируют, а осадок перекристаллизовывают из этилового спирта (2 л). Получают 0,269 кг (84%) III, т. пл. 198—200° (разл.).

ТЕТРИДИН *

2, 4-Диоксо-3, 3-диэтил-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридин.



$C_9H_{13}NO_2$ М. в. 167,21

Синоним: персидон.

Белый кристаллический порошок, легко растворим в горячей воде, спирте, эфире, т. пл. 94—98° (в пределах 2°).

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Р. Г. Глушкова.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 614-62 (1963, сб. 2, стр. 371).

Тетридин оказывает успокаивающее и снотворное действие. Применяется при различных видах бессонницы.

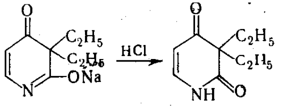
Выпускается в таблетках по 0,1 и 0,2 г (список Б). Тетридин синтезируют по следующей схеме. Взаимодействием диэтилацетоуксусного эфира (I) с этилформиатом в спиртовом растворе этилата натрия получают натриевую соль оксиметилендиэтилацетоуксусного эфира (II), которую при нагревании в водном растворе с хлористым аммонием превращают в аминометилендиэтилацетоуксусный эфир (III).

При нагревании III со спиртовым раствором щелочи образуется натриевая соль тетридина (IV), из которой при нейтрализации соляной кислотой получают тетридин (V) [1—4].

$$\underset{\text{I}}{CH_3COC(C_2H_5)_2COOC_2H_5} \xrightarrow{HCOOC_2H_5,\ C_2H_5ONa}$$

$$\rightarrow \underset{\text{II}}{NaOCH{=}CHCOC(C_2H_5)_2COOC_2H_5} \xrightarrow{NH_4Cl}$$

$$\rightarrow \underset{\text{III}}{H_2NCH{=}CHCOC(C_2H_5)_2COOC_2H_5} \xrightarrow{NaOH,\ C_2H_5OH}$$



IV V

1. Натриевая соль оксиметилендиэтилацетоуксусного эфира (II). К 10,35 кг (32,5 мол) 21,3% спиртового раствора этилата натрия при перемешивании и температуре 20—22° в течение 30 минут приливают 2,4 кг (32,5 мол) 91,5% этилового эфира муравьиной кислоты, затем в течение 30—40 минут 1,5 кг (7,8 мол) 97% диэтилацетоуксусного эфира. Массу перемешивают 12 часов при 20°, оставляют на 10 часов, после чего при охлаждении водой быстро прибавляют 30 л ледяной воды, поддерживая температуру не выше 18—20°

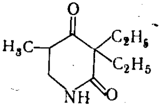
2. Аминометилендиэтилацетоуксусный эфир (III). К реакционной массе от предыдущей стадии прибавляют 2,17 кг (40,6 мол) хлористого аммония, перемешивают до полного его растворения, нагревают в течение 1 часа до 80° и оставляют при этой температуре на $1^1/_2$ часа. Затем охлаждают до 20° и экстрагируют III дихлорэтаном (4×1,8 кг). Дихлорэтановые экстракты объединяют и упаривают в вакууме. Получают 1,45 кг III, который без дополнительной очистки используют на следующей стадии.

3. 2, 4-Диоксо-3, 3-диэтил-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридин (V). 287 г (6,8 мол) 95% едкого натра растворяют при 60—70° в 2,02 кг этилого спирта. К раствору прибавляют 1,45 кг неочищенного III, массу нагревают $1^1/_2$ часа при 80°, охлаждают до 15—20° и подкисляют образовавшийся IV соляной кислотой (~0,6 кг) до pH 6,0. Смесь упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из 2,5 л воды. Выпавший при

охлаждении V отфильтровывают, промывают 0,5 л холодной воды, 0,27 кг толуола и сушат. Полученный V (800 г) вновь перекристаллизовывают из воды (1 : 12) с добавлением угля. Выход V 650 г (50%).

ДИМЕРИН *

2, 4-Диоксо-3, 3-диэтил-5-метилпиперидин.



$C_{10}H_{17}NO_2$ М. в. 183,25

Синонимы: метиприлон, нолюдар.

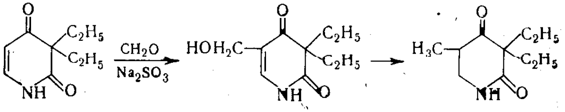
Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, растворим в воде при 35—40°, спирте, эфире и хлороформе, т. пл. 72—77° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются ВТУ-Ф № 2697-60.

Димерин — успокаивающее и снотворное средство. Применяется при различных видах бессонницы.

Выпускается в таблетках по 0,05; 0,1 и 0,2 г (список Б).

Димерин получают из 2, 4-диоксо-3,3-диэтил-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридина — тетридина (I) — обработкой формалином в присутствии сульфита натрия и восстановлением 2, 4-диоксо-3, 3-диэтил-5-оксиметил-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридина (II) в присутствии никеля Ренея [1—3].



I II III

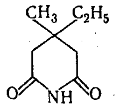
1. 2, 4-Диоксо-3, 3-диэтил-5-оксиметил-1, 2, 3, 4-тетрагидропиридин (II). Смесь 3,3 л воды, 1,6 кг (9,6 мол) тетридина (I) и 1,85 кг (6,35 мол) 86,6% кристаллического сернистокислого натрия перемешивают при температуре 18—25°, при этом все вещества растворяются, затем начинает выпадать белый кристаллический осадок и реакционная масса густеет. Через 10 часов осадок отфильтровывают, промывают 0,65 л холодной воды и сушат при 70°. При недостаточно полном высушивании очистка II затрудняется и последующее его гидрирование может вызывать отравление катализатора сернистокислыми солями. Получают 1,9 кг II, который кристаллизуют из 19 л безводного дихлорэтана с добавлением 0,12 кг угля. Выделившиеся 1,627 кг II вторично перекристаллизовывают из 19 л сухого дихлорэтана. При этом получают 1,42 кг и дополнительно из дихлорэтанового маточника, после отгонки растворителя, 45 г II. Общий выход 1,465 кг (77,5%), т. пл. 138—140°.

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Р. Г. Глушкова.

2. 2, 4-Диоксо-3, 3-диэтил-5-метилпиперидин (III). Смесь 1,465 кг (7,45 мол) II, 0,294 кг влажного никеля Ренея и 6 л дистиллированной воды гидрируют при давлении водорода 60—70 атм. и температуре 105—110°. Гидрирование заканчивается за 8—9 часов. По окончании гидрирования массу охлаждают до 50—60°, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток перегоняют при 155—160° (4 мм). Получают 1,22 кг III, т. пл. 67—70°. Его перекристаллизовывают из 1,48 л *бензина с добавлением* 60 г угля. Выход III 1,12 кг (82%), т. пл. 75—77°.

БЕМЕГРИД

3-Метил-3-этилглютаримид.



$C_8H_{13}NO_2$ М. в. 155,20

Синонимы: агипнон, мегимид.

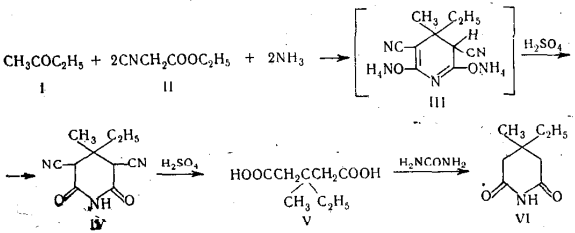
Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, мало растворим в воде, эфире и спирте, т. пл. 126—128°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 119).

Бемегрид — активный аналептик, применяется при острых отравлениях барбитуратами и другими наркотическими средствами.

Выпускается в ампулах по 10 мл 0,5% стерильного раствора в изотоническом растворе хлористого натрия и в герметически закрытых флаконах по 30 и 100 мл такого же раствора.

Синтез бемегрида осуществляется по следующей схеме [1, 2]. При взаимодействии метилэтилкетона (I), циануксусного эфира (II) и водного раствора аммиака образуется диаммонийная соль, 2, 4-дициан-3-метил-3-этилглютаримида (III), из которой при действии серной кислоты выделяется 2, 4-дициан-3-метил-3-этилглютаримид (IV). Гидролиз IV приводит к 3-метил-3-этилглютаровой кислоте (V), образующей при сплавлении с мочевиной бемегрид (VI).



1. 2, 4-Дициан-3-метил-3-этилглютаримид (IV). К 11,3 кг (100 мол) II при перемешивании прибавляют 3,6 кг (50 мол) I, затем медленно,

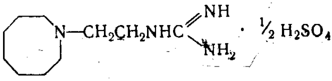
в течение 3 часов, при 30° приливают 15 л (200 мол) 25% водного раствора аммиака и оставляют при 20° без размешивания. Выделяются кристаллы III. Затем прибавляют 30 л воды и реакционную массу нагревают с перемешиванием при 50° до полного растворения кристаллов. Теплый раствор фильтруют и подкисляют 93,8% серной кислотой (~6,7 кг до pH 3,0). Реакционную массу охлаждают до 15—20°, выпавший IV отфильтровывают и промывают 50 л воды до pH 6,0—7,0. Получают 4,9 кг (47,7%) IV.

2. 3-Метил-3-этилглютаровая кислота (V). К 13,77 кг (131,7 мол) 93,8% серной кислоты при перемешивании прибавляют 5 кг (24 мол) IV. Температура в течение 4—5 часов *поднимается до 55°. При снижении* температуры до 50° приливают за 2 часа 2,5 л воды. Реакционную массу в течение 7—8 часов нагревают до 140—150°, выдерживают при этой температуре 1 час и оставляют охлаждаться 1 час до 70°. Затем приливают 15 л воды и при температуре 30—60° экстрагируют V этилацетатом (10 л). Этилацетат отгоняют, остаток, представляющий собой расплавленный V, используют на следующей стадии.

3. 3-Метил-3-этилглютаримид (VI). К расплавленному V прибавляют при перемешивании 1,5 кг мочевины, перемешивают 10—15 минут, нагревают за 1—1½ часа до 200—210° и оставляют на 10—15 минут. Затем массу охлаждают до 60—70°, прибавляют 7,5 л метанола и перемешивают до образования однородного раствора, который кипятят 30—40 минут, обрабатывают углем (0,3 кг) в течение 15—20 минут, фильтруют и оставляют кристаллизоваться при периодическом перемешивании и охлаждении до 20° на 12 часов. Выпавший VI фильтруют и промывают 5 л воды. От маточного раствора отгоняют 7 л метанола; из кубового остатка *при охлаждении выкристаллизовывается дополнительно* 0,65 кг VI. Всего получают 2,57 кг VI, который перекристаллизовывают из 12,5 л 50% водного метанола с углем (0,2 кг). Выход VI 1,48 кг (39,75%), т. пл. 126—128°.

ОКТАДИН *

Сульфат 1-(N-азациклооктил)-этил-2-гуанидина.



$C_{10}H_{22}N_4 \cdot {}^1/_2H_2SO_4$ М. в. 247,35

Синонимы: гуанетидин, исмелин, изобарин.

Белый кристаллический порошок, легко растворим в минеральных кислотах и щелочах, ограниченно растворим в воде (около 1,5% при 20°), спирте, не растворим в обычных органических растворителях, т. пл. не ниже 273° (разл.).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3493-67.

Октадин — активный симпатолитик, оказывает выраженное гипотензивное действие, применяется при лечении гипертонической болезни.

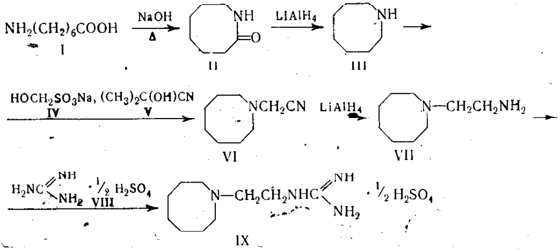
Выпускается в таблетках по 0,01 и 0,025 г.

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Р. Г. Глушкова.

Октадин (IX) синтезируют следующим образом. Аминоэнантовую кислоту (I) циклизуют при 300—350° в присутствии щелочи до 2-оксогептаметиленимина — энантолактама (II), который восстанавливают алюмогидридом лития до гептаметиленимина (III), при взаимодействии III с формальдегидбисульфитом натрия (IV) и ацетонциангидрином (V) получают N-ацетонитрилгептаметиленимин (VI), который восстанавливают алюмогидридом лития в N-(β-аминоэтил)-гептаметиленимин (VII), и конденсируют VII с S-метилизотиомочевиной (VIII) в IX [1—4].

Известен также способ получения VI взаимодействием III с хлорацетонитрилом и метод синтеза VII путем конденсации III с гидрохлоридом β-хлорэтиламина или этиленимином в присутствии серной кислоты [2, 4].



1. **2-Оксогептаметиленимин (II).** 70 г I смешивают с раствором 1 г едкого натра в 1,5—2 г воды и нагревают в токе азота при 200—220° в течение 16—20 минут до окончания отгонки реакционной воды, затем продолжают нагревать при остаточном давлении 3—7 мм в течение 6 часов, по одному часу, при 280—300°, 300—310°, 310—320°, 320—330°, 330—340°, 340—350°. В этих условиях отгонка II идет медленно и равномерно. Получают 40—45 г технического продукта, который перегоняют в вакууме. Получают 34—35 г II (56%), т. кип. 147—150° (3 мм).

2. **Гептаметиленимин (III).** К раствору алюмогидрида лития при перемешивании в течение 1 часа прибавляют раствор 34 г (0,27 мол) II в 40 мл безводного эфира, регулируя скорость прибавления таким образом, чтобы реакционная масса кипела. Затем массу кипятят еще 4—5 часов, охлаждают смесь льда с солью и обрабатывают последовательно 125 мл влажного эфира, 17 мл воды, 17 мл 15% раствора едкого натра и 85 мл воды. Раствор III в эфире отделяют, эфир упаривают, а из остатка с водяным паром отгоняют III, который из водного дистиллята извлекают эфиром. Эфирные экстракты сушат едким кали, упаривают, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 26—27 г (85—90%) III, т. кип. 53—55° (16 мм).

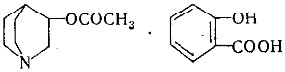
3. **N-Ацетонитрилгептаметиленимин (VI).** Раствор 48,2 г (0,36 мол) IV в 90 мл воды нагревают до 30°, быстро прибавляют 26 г (0,23 мол) III и затем 27,3 г (0,3 мол) V. Температура при этом поднимается до 45—50°. Реакционную массу выдерживают при 35—40° 1 час, верхний слой отделяют, а нижний — экстрагируют 2 раза эфиром. Верхний слой и эфирные экстракты объединяют, высушивают сульфатом натрия и упаривают. Остаток перегоняют в вакууме, отбирая фракцию 107—109° (9 мм). Получают 30—31,5 г (85—90%) VI.

4. N-(β-Аминоэтил)-гептаметиленимин (VII). К раствору 26,1 г (0,69 мол) алюмогидрида лития в 250 мл безводного эфира прибавляют в течение 30—50 минут раствор 31,5 г (0,207 мол) VI в 150 мл безводного эфира с такой скоростью, чтобы масса непрерывно кипела. Затем реакционную смесь кипятят еще $3^1/_2$ часа, охлаждают смесью льда с солью и последовательно добавляют 24 мл воды, 24 мл 15% раствора едкого натра и 60 мл воды. Осадок отфильтровывают и экстрагируют в аппарате Сокслета эфиром. Экстракт упаривают, а остаток перегоняют в вакууме. Отбирают фракцию при 101—103° (13—14 мм). n^{16}_D 1,4865. Общий выход VII 23 г (71%).

5. Сульфат 1-(N-азациклооктил)-этил-2-гуанидина **(IX).** Смесь 22,6 г (0,144 мол) VII и 20,4 г (0,144 мол) VIII в 120 мл 50% водного спирта кипятят до образования прозрачного раствора и исчезновения неприятного запаха (~$5^1/_2$ часов). Реакционную массу охлаждают, выделившийся кристаллический осадок отфильтровывают и промывают спиртом. Получают 29,4 г вещества, которые кристаллизуют из 10% водного спирта и сушат при 70—80°. Получают 26 г (72%) IX, т. пл. 275° (разл. при погружении капилляра в нагретый до 250° блок).

АЦЕКЛИДИН

Салицилат *DL*-3-ацетоксихинуклидина.



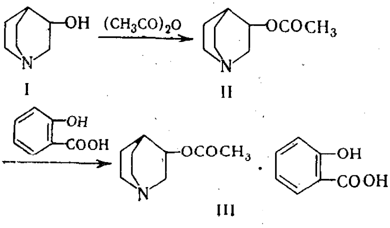
$C_9H_{15}NO_2 \cdot C_7H_6O_3$ М. в. 307,35

Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, растворим в спирте, почти не растворим в эфире, т. пл. 137—141° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 39).

Ацеклидин — оригинальный отечественный препарат, оказывающий активное холиномиметическое действие, применяется в глазной практике как миотическое и антиглаукоматозное средство, в хирургической, урологической и акушерско-гинекологической практике для устранения послеоперационной атонии мускулатуры желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря, при атонических состояниях и субинволюции матки, а также для остановки кровотечения в послеродовом периоде [1].

Формы выпуска: порошок для приготовления глазных капель и мази; флаконы по 10 мл 2%, 3% и 5% раствора для применения в виде глазных капель; ампулы по 1 мл 0,2% и 0,5% раствора для парентерального введения (список А).



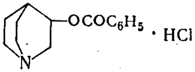
Исходным веществом для получения ацеклидина является 3-оксихинуклидин (I), который ацетилируют уксусным ангидридом и далее 3-ацетоксихинуклидин (II) переводят в салицилат (III) [2].

1. **3-Ацетоксихинуклидин (II).** К 0,34 кг (3,23 мол) 97% уксусного ангидрида при перемешивании и температуре 20—40° добавляют 0,356 кг (2,75 мол) 98,5% I. Нагревают при 100° 1 час, охлаждают до 15—20° и выливают на 0,8 кг льда. К раствору прибавляют при перемешивании (30 минут) 1,4 л 50% раствора поташа до pH 9,0—10,0 и экстрагируют эфиром (4×300 мл). Эфирный экстракт сушат поташом, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выход II 0,42 кг (90,5%), т. кип. 110—112° (11 мм).

2. **Салицилат 3-ацетоксихинуклидина (III).** К раствору 341,3 г (2 мол) 99% II в 1,8 л безводного эфира при 10—20° и перемешивании в течение 1½ часов прибавляют раствор 276 г (2 мол) салициловой кислоты в 1,2 л безводного эфира. Реакционную массу перемешивают 30 минут, выпавший III отфильтровывают, промывают 600 мл эфира. Выход III 598,8 г (97% на II), т. пл. 139—141°.

ОКСИЛИДИН

Гидрохлорид *DL*-3-бензоилоксихинуклидина.



$C_{14}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ М. в. 267,76

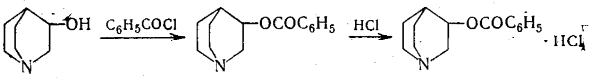
Белый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде, растворим в спирте, практически не растворим в ацетоне, дихлорэтане, эфире, т. пл. 246—250°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 505).

Оксилидин — оригинальный отечественный препарат, применяется как седативное средство при лечении психических и нервных заболеваний, а также для снижения артериального давления при гипертонической болезни [1].

Выпускается в таблетках по 0,02 и 0,05 г и в ампулах по 1 мл 2% и 5% раствора (список Б).

Оксилидин является представителем группы сложных эфиров 3-оксихинуклидина [2]. Исходным веществом для его получения служит 3-оксихинуклидин (I), применяемый в качестве полупродукта и в синтезе ацеклидина. 3-Оксихинуклидин (I) при взаимодействии с бензоилхлоридом в среде пиридина образует 3-бензоилоксихинуклидин (II). Обработка последнего соляной кислотой в ацетоне приводит к гидрохлориду 3-бензоилоксихинуклидина — оксилидину (III).



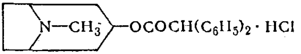
I II III

1. 3-Бензоилоксихинуклидин (II). К 2,2 л пиридина и 0,567 кг (3,46 мол) I приливают при перемешивании в течение 10 минут 0,488 кг (3,46 мол) хлористого бензоила. Нагревают 6 часов при 98—100°, охлаждают, прибавляют 1,67 л воды и 1,67 л 50% раствора поташа. Пиридиновый слой отделяют, а водно-щелочной — экстрагируют бензолом (3×1 л). К объединенным бензольно-пиридиновым экстрактам добавляют 7 л бензола, выделившуюся воду отделяют, а бензольно-пиридиновый экстракт сушат поташом и упаривают в вакууме. После отгонки бензола и пиридина к остатку 2 раза прибавляют по 800 мл ксилола, каждый раз упаривая в вакууме при 10—20 мм, после чего перегоняют. Получают 0,681 кг (85%) II, т. кип. 148—150° (1 мм).

2. Гидрохлорид 3-бензоилоксихинуклидина (III). 0,681 кг (2,94 мол) II растворяют в 2,17 л ацетона и при 3—5° прибавляют при перемешивании 0,39 кг (3,9 мол) 36% соляной кислоты до pH 3,0—4,0. Оставляют реакционную массу на 1½ часа при 3—5°, осадок III отфильтровывают и промывают 500 мл охлажденного ацетона. Выход III 0,67 кг (72% на I и 86,4% на II).

ТРОПАЦИН *

Гидрохлорид тропинового эфира дифенилуксусной кислоты.



$C_{22}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ М. в. 371,91

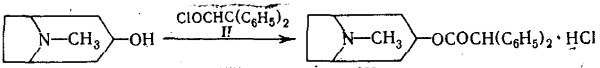
Белый или белый со слабым кремоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте, хлороформе, практически не растворим в эфире и бензоле, т. пл. 212—216°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 712).

Тропацин — оригинальный отечественный атропиноподобный препарат [1]. Применяется при паркинсонизме и других заболеваниях, сопровождающихся повышением мышечного тонуса, при спазмах органов брюшной полости, при бронхиальной астме.

Выпускается в таблетках по 0,01; 0,0125 и 0,015 г (список А).

Тропацин (III) синтезируют путем взаимодействия хлорангидрида дифенилуксусной кислоты (II) и тропина (I) в среде безводного бензола [2].

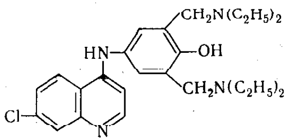


К раствору 400 г (2,83 мол) тропина в 0,9 л безводного бензола постепенно (~20 минут) прибавляют раствор 700 г (3,03 мол) II в 2 л безводного бензола. Температура при этом поднимается до 40—50°. Смесь нагревают 4 часа при 80°, после чего охлаждают до 5—6°. Выделившийся III фильтруют, промывают 0,5 л бензола, затем 0,5 л эфира и сушат. Получают 945 г III, т. пл. 198—202°, при кристаллизации которого из изопропилового спирта (1 : 2) получают 760 г (72%) III.

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Р. Г. Глушкова.

ГАЛОХИН

4-[3′, 5′-Бис-(диэтиламинометил)-4′-оксифениламино]-7-хлорхинолин.



$C_{25}H_{33}ClN_4O$ М. в. 441,00

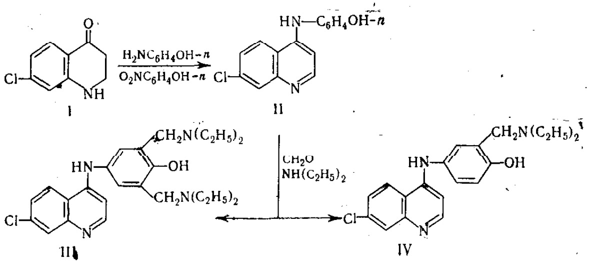
Синоним: циклохин.

Мелкокристаллический порошок желтого цвета, растворим в большинстве органических растворителей, не растворим в воде, т. пл. 164—166°.

Галохин — оригинальный отечественный антималярийный препарат, применяется при всех видах малярии для купирования острых приступов и прекращения развития паразитов в крови.

Выпускается в таблетках по 0,1 и 0,05 г (список Б).

В синтезе галохина (III) используется способность 7-хлор-1, 2, 3. 4-тетрагидрохинолона-4 (I) при взаимодействии с алифатическими и ароматическими аминами давать соответствующие производные 4-аминохинолина [1]. Так, при действии на I *п*-аминофенола в изоамиловом спирте в присутствии *п*-нитрофенола (для устранения побочной реакции диспропорционирования I) получают 4-(*п*-оксифениламино)-7-хлорхинолин (II) [2]. Последний по реакции Манниха с формалином и диэтиламином дает III [3]. Одновременно идет образование 4-(3′-диэтиламинометил-4′-



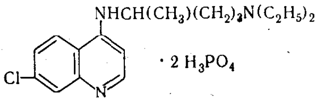
оксифениламино)-7-хлорхинолина (IV). Разделение III и IV основано на различной их растворимости в эфире.

1. **4-(*п*-Оксифениламино)-7-хлорхинолин (II).** К смеси 36,3 г (0,2 мол) I, 31,6 г (0,2 мол) сульфата *п*-аминофенола и 8 г (0,058 мол) *п*-нитрофенола добавляют 10 мл изоамилового спирта и нагревают при перемешивании и температуре 170—200° $2^1/_2$ часа. При этом изоамиловый спирт отгоняется вместе с образующейся в реакции водой. По мере отгона изоамилового спирта добавляется новая порция его до прекращения отгонки воды. Всего расходуется около 46 мл изоамилового спирта. К реакционной массе, охлажденной до 30°, при перемешивании добавляют 200 мл ацетона. Осадок сульфата II отфильтровывают, промывают ацетоном (100 мл) и для освобождения от примеси сульфата *п*-аминофенола промывают кипячением с 200 мл воды. Затем из сульфата II выделяют основание растиранием с 400 мл 5% водного раствора аммиака, нагреванием реакционной массы до кипения и фильтрацией. Получают 31,8 г (58,7%) II, т. пл. 251—252°.

2. **4-[3′, 5′-Бис-(диэтиламинометил)-4′-оксифениламино]-7-хлорхинолин (III).** Смесь 54 г (0,2 мол) II, 146 г (2 мол) диэтиламина, 32 мл (0,4 мол) 40% формалина и 500 мл спирта нагревают при кипении 6 часов. Отгоняют спирт и избыточный диэтиламин, остаток растворяют в 500 мл 5% соляной кислоты, фильтруют и подщелачивают 500—600 мл 5% аммиака. Выделившееся основание экстрагируют 600 мл эфира, эфирный раствор промывают водой, сушат поташом, упаривают, остаток (55,5 г) перекристаллизовывают из ацетона (1 : 4). Получают 45 г (51%) III, т. пл. 164—166°. При экстракции III эфиром отделяют плохо растворяющийся в эфире IV (6 г, 8,5%).

ХИНГАМИН

Дифосфат *DL*-4-(α-метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-7-хлорхинолина.



$C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ М. в. 515,9

Синонимы: хлорохин, делагил, резохин.

Белый или белый с легким кремовым оттенком кристаллический порошок, без запаха или почти без запаха, горького вкуса. На свету постепенно изменяется; легко растворим в воде, почти не растворим в спирте, хлороформе, эфире, бензоле, т. пл. 214,5—218° (разл.).

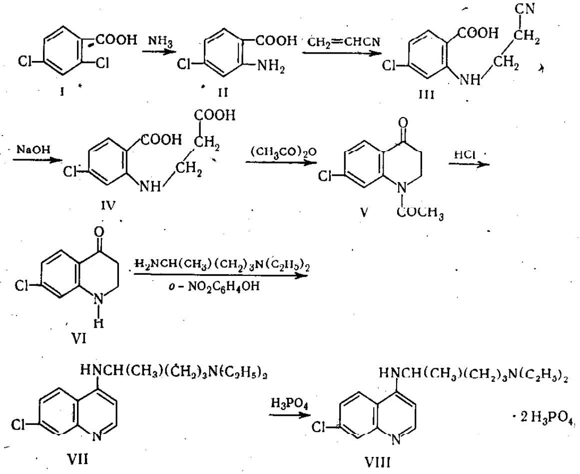
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 170).

Хингамин — противомалярийный препарат; действует на эритроцитарные формы плазмодия, применяется для лечения различных форм малярии, а также коллагенозов (красной волчанки, ревматоидного полиартрита и др.).

Выпускается в таблетках по 0,25 г и в ампулах по 5 мл 5% раствора (список Б).

Наиболее простым и удобным методом синтеза хингамина (VIII) является получение VIII из 2, 4-дихлорбензойной кислоты (I) и акрило-

нитрила [1—5] I при нагревании с 25% аммиаком превращается в 4-хлорантраниловую кислоту (II). Взаимодействие натриевой соли II с акрилонитрилом приводит к β-[N-(2-карбокси-5-хлорфенил)]-аминопропионитрилу (III), который при омылении в щелочной среде переходит в β-[N-(2-карбокси-5-хлорфенил)]-аминопропионовую кислоту (IV). Нагревание IV с уксусным ангидридом в присутствии ацетата калия дает N-ацетильное производное 7-хлор-1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолона-4 (V). При нагревании с соляной кислотой V дезацетилируется. Образующийся 7-хлор-1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолон-4 (VI) при взаимодействии с аммиаком, алифатическими или ароматическими аминами превращается в производные 4-аминохинолина. Так, при взаимодействии VI с 1-диэтиламино-4-аминопентаном в присутствии окислителя (*о*-нитрофенола) образуется 4-(α-метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-7-хлорхинолин (VII), дающий с ортофосфорной кислотой VIII.



1. 4-Хлорантраниловая кислота (II). Смесь 1 кг (5,21 мол) I, 2, 24 л (30 мол) 25% водного раствора аммиака и 50 г уксуснокислой меди нагревают 6 часов в автоклаве при перемешивании и температуре 126—129° (давление поднимается до 10—12 атм.). Затем через раствор при 40—50° продувают в течение 6 часов сухой воздух, для удаления аммиака. Реакционный раствор разбавляют 6 л воды, добавляют 100 г угля, размешивают 20 минут при 40—50° и фильтруют. К фильтрату при перемешивании и 20—25° прибавляют 1,35 л 28% соляной кислоты до pH 5,8—6,0. Выделившийся осадок отфильтровывают и промывают водой (5×1 л). Получают 0,794 кг (82,5%) 93% II, т. пл. 226—229° (разл.).

2. β-(2-Карбокси-5-хлорфенил)-аминопропионитрил (III). К 5,11 кг (11,5 мол) 9% водного раствора едкого натра прибавляют 2 кг (10,7 мол) 93% II, нагревают 1 час при 70° и фильтруют. К образовавшемуся раствору натриевой соли II добавляют 0,94 кг (16,95 мол) 97% акрилонитрила и 20 г мелкорастертой уксуснокислой меди и определяют pH

среды, который должен быть 10,0—9,6. Реакционную смесь нагревают при кипении и перемешивании 34—40 часов, затем разбавляют 2,73 л воды, прибавляют 100 г угля, нагревают при перемешивании до 70—80° и горячей фильтруют.

Уголь промывают 200 мл воды. К фильтрату при перемешивании и температуре 20—25° прибавляют 16% соляную кислоту до кислой реакции по конго (2,8 л). Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой (4×1 л). Получают 4,47 кг пасты, содержащей 48,8% III.

3. **β-(2-Карбокси-5-хлорфенил)-аминопропионовая кислота (IV).** 4,9 кг (5,17 мол) 40% III растворяют в 4 кг (15,5 мол) 15,5% водного раствора едкого натра, доводят при перемешивании до кипения в течение 3 часов (во избежание вспенивания) и кипятят 11½ часов (до полного выделения аммиака). Затем к реакционной смеси добавляют 2 л воды и 100 г угля, нагревают до кипения и фильтруют. К фильтрату при 20—25° прибавляют 16% соляную кислоту до кислой реакции по конго (~5 л). Выпавшую в осадок IV отфильтровывают и промывают водой (3×1 л). Получают 1,125 кг (82%) IV, т. пл. 183—188° (разл.).

4. **1-Ацетил-7-хлор-1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолон-4 (V).** Смесь 0,956 кг (3,95 мол) IV, 0,84 кг (8,5 мол) ацетата калия и 3,12 кг (2,83 мол) 92% уксусного ангидрида нагревают при перемешивании до 70—75° и оставляют при этой температуре на 1 час. Затем реакционную массу нагревают при 130° до прекращения выделения углекислого газа (~4½ часа), охлаждают до 60° и упаривают в вакууме (50—100 мм), доводя к концу отгонки температуру до 80—100°. Реакционную смесь охлаждают до 60°, добавляют 3,8 л воды и перемешивают ½ часа. Выделившийся маслянистый продукт экстрагируют хлористым метиленом (3×3 л), экстракт промывают 5% раствором едкого натра и затем водой (3×7,6 л) до pH 7 (в промывной воде). Получают 12,2 кг (9,2 л) 3% раствора V в хлористом метилене (0,359 кг 100% продукта), который применяют на следующей стадии.

5. **7-Хлор-1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолон-4 (VI).** От 9,2 л раствора V в хлористом метилене отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 3,56 кг (24 мол) 28% соляной и 0,324 кг (5,3 мол) 98% уксусной кислот. Реакционную смесь нагревают с перемешиванием 40 минут при 85°, затем при перемешивании охлаждают до —2°—+2°, выделившийся осадок отфильтровывают и прибавляют к нему 0,34 кг (4,99 мол) 25% водного раствора аммиака (до pH 7,0—8,0) и 1,5 л воды. Реакционную массу перемешивают 1 час при 5—10°, осадок VI отфильтровывают и промывают водой (3×0,8 л). Получают 0,352 кг (49% на IV) VI с т. пл. 126—129°.

6. **4-(α-Метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-7-хлорхинолин (VII).** Смесь 127 г (0,68 мол) 97% VI, 222 г (1,36 мол) 96,6% 1-диэтиламино-4-аминопентана, 29,8 г (0,226 мол) 95% *о*-нитрофенола и 70 мл изоамилового спирта постепенно в течение 2½ часов нагревают с азеотропной отгонкой воды и изоамилового спирта до 170° и дают выдержку 1 час при 170°. Затем реакционную массу охлаждают до 60° и растворяют в 1 л бензола. Бензольный раствор для удаления продуктов превращения о-нитрофенола промывают 5% раствором едкого натра (3×150 мл), а затем водой (6×500 мл) и при энергичном размешивании и температуре 20° обрабатывают 2,88 кг (1,47 мол) 5% раствора *о*-фосфорной кислоты. Кислый водный слой отделяют, обрабатывают при 70—80° 20 г угля и после фильтрации подщелачивают 0,68 кг (10 мол) 25% водного раствора аммиака до pH 10,0, нагревают до 40—50° и прибавляют при перемешивании 1 л бензола. Бензольный слой отделяют, а водный экстрагируют бензолом (3×100 мл). Объединенные бензольные экстракты промывают водой до pH 7,0, фильтруют через слой угля и бензол отго-

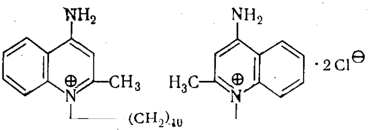
няют. Получают 0,181 кг VII, который используют без очистки на следующей стадии.

7. Дифосфат 4-(α-метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-7-хлорхинолина (VIII). 0,081 кг VII, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 4,6 л спирта и кипятят 30 минут с 15 г угля. Горячий раствор фильтруют через слой угля и к фильтрату при энергичном размешивании и кипении медленно приливают раствор 134 г (1,2 мол) 88,3% ортофосфорной кислоты в 610 мл спирта.

Полученную суспензию кипятят 1 час, фильтруют при 60—70°, осадок промывают кипячением в течение 1 часа с 2 л спирта, отфильтровывают и сушат при 70—80°. Получают 227 г (65% на VII, 19% на I) VIII, т. пл. 217—218°.

ДЕКАМИН *

1, 10-Декаметилен-бис-(4′-аминохинальдиний хлорид).



$C_{30}H_{40}Cl_2N_4$ М. в. 527,6

Синоним: деквалинум хлорид.

Белый с кремовым или желтым оттенком порошок, без запаха, горького вкуса, гигроскопичен, мало растворим в воде и спирте, практически не растворим в эфире, ацетоне и хлороформе.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 230).

Декамин обладает антибактериальной и фунгицидной активностью. Применяется местно при заболеваниях, вызванных дрожжеподобными грибами Candida albicans и при эпидермофитии стоп, а также при различных воспалительных процессах в полости рта и гортани (ангины, стоматиты и др.).

Выпускается в виде 0,5 и 1% мази в тубах или банках и в виде карамели с содержанием 0,15 мг декамина (список Б).

Основными исходными веществами в синтезе декамина являются 4-аминохинальдин (III) и 1, 10-дихлордекан (VI).

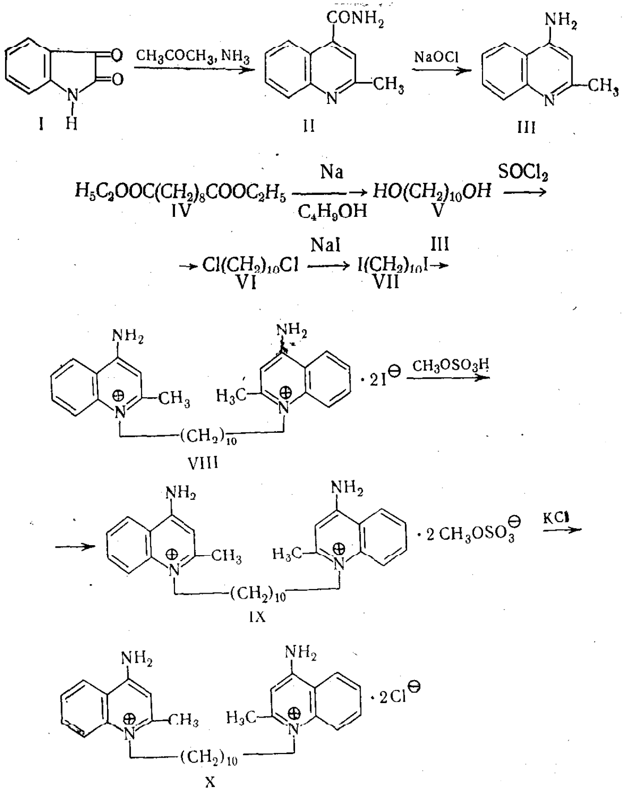
III может быть получен различными путями: при нитровании N-окиси хинальдина образуется N-окись 4-нитрохинальдина, которую восстанавливают до 4-аминохинальдина [1]; 4-оксихинальдин превращают в 4-хлорхинальдин и далее при действии аммиака — в III [2]; из амида 2-метилхинолин-4-карбоновой кислоты (II) по реакции Гофмана образуется 4-аминохинальдин [3, 4]. В свою очередь II получают из изатина (I), ацетона и водного раствора аммиака.

Наиболее простым из изложенных методов получения 4-аминохинальдина является последний.

Синтез 1, 10-дихлордекана (VI) состоит в восстановлении диэтилового эфира себациновой кислоты (IV) до 1, 10-диоксидекана (V), из которого действием тионилхлорида получают VI [5].

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук В. А. Засосова.

Для синтеза декамина (X) дихлорид VI реакцией с безводным йодистым натрием переводят в 1, 10-дийоддекан (VII). При взаимодействии VII с III образуется 1, 10-декаметилен-бис-(4′-аминохинальдиний йодид) (VIII) [6]. Ионный йод в VIII может быть заменен на хлор кипячением йодида VIII с хлористым серебром или через промежуточную соль — 1, 10-декаметилен-бис-(4′-хинальдиний метасульфат) (IX). Последнюю действием раствора хлористого калия переводят в декамин (X).



1. Амид хинальдин-4-карбоновой кислоты (II). К 1,35 кг (22 мол) ацетона и 2,5 кг (17 мол) I при перемешивании приливают 9,6 кг (113 мол) 20% аммиачной воды. Реакционную массу нагревают при 63° 3½ часа, охлаждают до 20°, осадок II отфильтровывают, промывают

10—12 л холодной воды. Получают 3,6 кг пасты II, содержащей 20—25% влаги, что соответствует 2,88 кг (84,8% на I) 93,19% вещества. Пасту используют на следующей стадии без высушивания.

2. 4-Аминохинальдин (III). 1,46 кг (5,78 мол) 93,2% пасты II и 4,2 л 5% раствора соляной кислоты нагревают при 50—55° до растворения II. Затем горячий раствор обрабатывают в течение 30 минут 30 г угля, фильтруют и охлаждают до 20°. К раствору при перемешивании приливают в течение 5—10 минут около 2,13 л (5,89 мол) 10% раствора едкого натра до pH 8,0—8,5.

Отдельно готовят водный раствор гипохлорита натрия. Для этого в 39,6 кг (33 мол) 3% раствора едкого натра при температуре (—2)—(+2)° пропускают хлор из баллона через ротаметр со скоростью 240—260 л/час. За 40—45 минут поглощается около 176 л (0,558 кг, или 7,86 мол) хлора.

К полученному раствору гипохлорита натрия при температуре 0—(+2)° и энергичном перемешивании приливают в течение $1^1/_2$ часов 8,8 кг суспензии II, содержащей 12,5% основного вещества (5,78 мол). Происходит растворение II, сопровождаемое сильным вспениванием. После прибавления пасты II охлаждение прекращают и реакционную массу перемешивают $1^1/_2$—2 часа до полного растворения. При этом температура поднимается на 7—8°. Затем массу нагревают $3^1/_2$ часа при 60—65°, постепенно охлаждают до 20°, выпавший III отфильтровывают, промывают 2—3 л холодной воды и сушат. Получают 0,76 кг III в виде мелкокристаллического желтого порошка с т. пл. 160—163° и содержанием 85—93% основного вещества.

Для очистки полученный III [0,76 кг 89% (4,27 мол)] растворяют в 3,54 кг (4,85 мол) 5% соляной кислоты при 55—60° и перемешивании в течение 35—45 минут (pH раствора 1,0—2,0). Раствор, имеющий красновато-коричневую окраску, доводят до нейтральной реакции прибавлением 5% раствора едкого натра (~0,65 л) и обрабатывают при 55—60° 5% раствором едкого натра до pH 8,1—8,3. При этом осаждаются примеси.

Затем щелочной раствор обесцвечивают в течение 30 минут при 55—60° 20 г угля, фильтруют горячим и прибавляют в течение 30 минут около 3,05 л 5% раствора едкого натра до pH 11,0—11,5. Продолжают перемешивание при этой температуре еще 50—60 минут, затем массу охлаждают до 20°, выпавший III отфильтровывают, промывают 2 л холодной воды и сушат. Получают 0,6 кг 98% (67,2% на II) III, т. пл. 164—166°.

3. 1, 10-Диоксидекан (V). 12,8 л безводного бутилового спирта и 0,8 кг (3,08 мол) IV нагревают при перемешивании до 70°. Затем обогрев и перемешивание выключают и в пять приемов с промежутками 15—20 минут прибавляют 0,85 кг (37 мол) металлического натрия.

В начале прибавления натрия температура повышается до 100°, под конец — до 125°. Реакционную массу после внесения натрия нагревают при 122—125° 3 часа без перемешивания и 2 часа — при перемешивании до полного растворения остатков металлического натрия. Затем образовавшийся бутилат натрия разлагают 5 л воды в токе азота, массу нагревают 1 час при 80—90° и отделяют верхний бутанольный слой, содержащий диол V. Водный слой экстрагируют бутанолом (2×0,5 л). Объединенные бутанольные растворы промывают водой до pH 7,0 и упаривают. К сухому остатку V приливают 1 л горячей воды (80°) до расплавления продукта, горячую массу охлаждают при перемешивании, кристаллы отфильтровывают, промывают 1 л холодной воды и высушивают. Получают 0,404 кг 94,9% (72% на IV) V в виде кристаллов желтого цвета, т. пл. 69,5—71°.

4. 1, 10-Дихлордекан (VI). К 1,3 кг (7,08 мол) 94,9% V прибавляют 2,17 кг (18,23 мол) хлористого тионила. Температура при этом поднимается до 25—26°. Массу выдерживают при комнатной температуре 1½ часа, после чего отгоняют в вакууме (160 мм) избыток тионилхлорида и остаток перегоняют, т. кип. 147—148° (14 мм) или 126—127° (7 мм). Получают 1,222 кг (81% на V) VI.

5. 1, 10-Декаметилен-бис-4-аминохинальдиний йодид (VIII), 0,88 кг (4,13 мол) VI, 10,5 л метилэтилкетона и 1,26 кг (8,34 мол) безводного йодистого натрия кипятят 4 часа для превращения VI в VII. Затем охлаждают до 20°, добавляют 1,87 кг 98% (11,56 мол) III и кипятят 45 часов. Реакционную массу охлаждают до 20°, осадок отфильтровывают, промывают метилэтилкетоном (2×1,5 л), после чего перемешивают 1 час при 75—80° с 20 л воды, фильтруют в горячем состоянии и сушат. Получают 2,21 кг (83% на VI) VIII в виде мелкокристаллического порошка розового цвета с нехарактерной т. пл. (около 301—307°).

6. 1, 10-Декаметилен-бис-(4′-аминохинальдиний метасульфат) (IX). К 14 л метанола при перемешивании в течение 20 минут прибавляют 1,38 кг (13,3 мол) 94% серной кислоты. К полученному раствору метилсерной кислоты в метиловом спирте прибавляют 2 кг (2,8 мол) VIII и реакционную массу нагревают при перемешивании до кипения (64—66°).

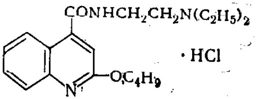
Затем осторожно через ректификационную колонну отгоняют метиловый спирт, следя за тем, чтобы температура в парах постепенно повышалась от 40 до 64°.

Процесс длится 10—12 часов. От реакционной массы отгоняют около 8 л метанола. Остаток растворяют в 9 л воды при кипячении, обесцвечивают 0,3 кг угля, фильтруют и раствор IX в течение 2—3 часов охлаждают при перемешивании до 20—25°. Затем доводят температуру до 8—10° и перемешивают при этой температуре еще 4—5 часов. IX отфильтровывают, промывают ацетоном (2×0,75 л) и сушат. Выход IX 1,6 кг (84,5% на VIII, или 68,7% на VI).

7. 1, 10-Декаметилен-бис-(4′-аминохинальдиний хлорид) (X). 1,6 кг (2,36 мол) IX прибавляют при перемешивании к 30 л воды, нагретым до 80—90°. Затем смесь кипятят до полного растворения осадка, водный раствор обесцвечивают 0,3 кг угля, фильтруют и смешивают с нагретым до 60° насыщенным раствором хлористого калия (3,15 кг KCl в 8 л воды). При этом сразу выпадает осадок X. Реакционную массу перемешивают 1 час при 65—80° и 12 часов при 20°. Осадок фильтруют и промывают водой (2×0,5 л). Полученную пасту X подвергают перекристаллизации. Для этого смесь пасты, 5,6 л воды, 3,8 л спирта и 0,41 кг хлористого калия кипятят при перемешивании до полного растворения осадка (30—40 минут), прибавляют 0,3 кг угля, кипятят еще 20—30 минут и фильтруют. Полученный фильтрат подкисляют при перемешивании 0,1 л разбавленной (1 : 1) соляной кислоты до pH 5,0—4,5 и оставляют кристаллизоваться в течение 12—15 часов при периодическом перемешивании. Выпавший X отфильтровывают, промывают 30% спиртом (2×0,3 л) и сушат. Получают 1,05 кг X, содержащего 12% влаги и 1% IX. Для дальнейшей очистки вещество кипятят 4 часа с 27 л воды и 0,012 кг влажного, свежеосажденного хлористого серебра, полученного из 0,01 кг азотнокислого серебра. Массу кипятят 4 часа, затем добавляют 0,27 кг хлористого калия, продолжают кипячение еще 30 минут и обрабатывают при перемешивании в течение 20—30 минут 0,3 кг угля. К горячему раствору X после отделения угля добавляют разбавленную (1 : 1) соляную кислоту до pH 5,0—4,5 (~0,1 л), медленно охлаждают при перемешивании до 20° и оставляют при периодическом перемешивании на 12 часов. Выпавший X отфильтровывают, промывают 30% спиртом (2×0,32 л) и сушат. Выход X 0,882 кг 97,8% (45,3% на VI).

СОВКАИН

Гидрохлорид β-диэтиламиноэтиламида 2-*н*-бутоксицинхониновой кислоты.



$C_{20}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$ М. в. 379,93

Синонимы: цинхокаин, хлорид, перкаин.

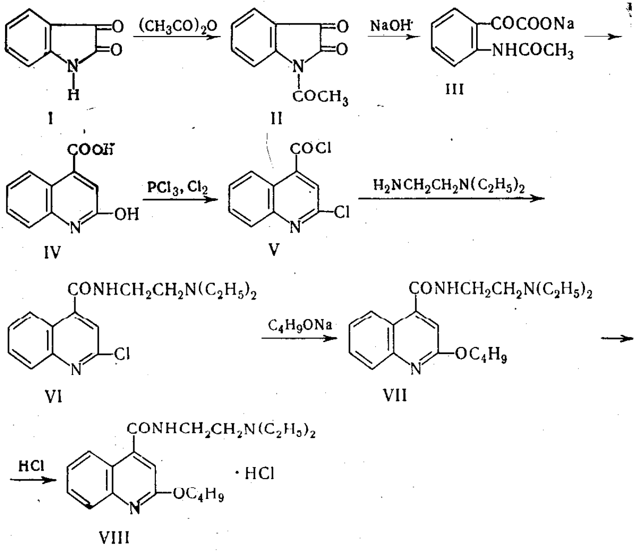
Белый кристаллический порошок, без запаха, гигроскопичен, легко растворим в воде, спирте, ацетоне и хлороформе, трудно — в бензоле, практически не растворим в эфире.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 640).

Совкаин — активный анестетик, применяется для спинномозговой анестезии.

Выпускается в ампулах по 1 мл 0,5% и 1% раствора (список А).

Совкаин (VIII) получают из изатина (I), который кипячением с уксусным ангидридом переводят в N-ацетилизатин (II). Последний взаимодействием с горячим водным раствором едкого натра и последующей обработкой натриевой соли оксицинхониновой кислоты соляной кисло-



гой превращают в 2-оксицинхониновую кислоту (IV). В качестве промежуточного продукта образуется натриевая соль ацетилизатиновой кислоты (III). При действии хлора и треххлористого фосфора на IV получают хлорангидрид 2-хлорцинхониновой кислоты (V), который с β-диэтиламиноэтиламином в толуоле дает β-диэтиламиноэтиламид 2-хлорцинхониновой кислоты (VI). Обработка последнего бутилатом натрия приводит к β-диэтиламиноэтиламиду 2-бутоксицинхониновой кислоты (VII), который раствором хлористого водорода в безводном спирте переводят в совкаин (VIII) [1, 2].

1. N-Ацетилизатин (II). Смесь 14,6 кг (140,3 мол) 98% уксусного ангидрида, 7,55 кг (51,36 мол) I и 0,143 кг (1,30 мол) 95% серной кислоты нагревают до 98—100° и оставляют на 4 часа при 98—100° и затем 24—30 часов при 18—20°. Выделившийся II отфильтровывают и промывают спиртом. Выход 7,93 кг (81,2%).

2. 2-Оксицинхониновая кислота (IV). Смесь 49 л воды и 2,015 кг (20 мол) 40% раствора едкого натра нагревают при перемешивании до 108—110°, прибавляют 1,53 кг (8,08 мол) II и нагревание продолжают 45 минут. Полученный раствор фильтруют и при 70—80° приливают к нему 20% раствор соляной кислоты (2,92 кг). Выделившийся осадок IV отфильтровывают и промывают горячей водой. Получают 1,04 кг (71,4%).

3. Хлорангидрид 2-хлорцинхониновой кислоты (V). В смесь 25 кг безводного дихлорэтана, 26,07 кг (191 мол) треххлористого фосфора и 15,07 кг (77,7 мол) 98,5% IV после выдержки в течение $1^1/_2$ часов при 58—62° пропускают 7—8 часов сухой хлор, поддерживая температуру 58—62°. Прозрачный раствор охлаждают и фильтруют, дихлорэтан и хлорокись фосфора отгоняют в вакууме, к остатку приливают 12,8 л горячего (90°) безводного толуола, через 1 час охлаждают до 8°, выделившийся V отфильтровывают и промывают безводным толуолом (2,85 л). Получают 9,43 кг (53,2%) V, который используют на следующей стадии.

4. β-Диэтиламиноэтиламид 2-хлорцинхониновой кислоты (VI). 9,43 кг (41,6) мол V растворяют в 18 л безводного толуола при нагревании до 90°, затем при перемешивании и 35° прибавляют раствор 4,63 кг (39 мол) 98% β-диэтиламиноэтиламина в 9 л толуола, температуру за 5—6 часов поднимают до 85° и оставляют на 2 часа, контролируя процесс по количеству не вступившего в реакцию амина.

При охлаждении реакционная масса разделяется на два слоя. Верхний толуольный слой сливают. К нижнему приливают 14,6 л воды, массу подогревают до 35—40°, фильтруют, охлаждают до 0—1° и приливают 46,4 кг (58 мол) 7% раствора едкого кали. Осадок отфильтровывают и промывают ледяной водой (12,2 л). Получают 14,83 кг (58,3%) 50% VI (7,42 кг 100%).

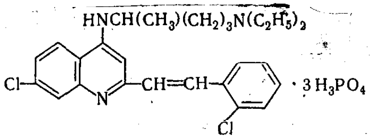
5. β-Диэтиламиноэтиламид 2-бутоксицинхониновой кислоты (VII). От смеси 15,2 кг безводного бутилового спирта и 3,71 кг (61 мол) 50% VI при перемешивании отгоняют вещества, кипящие до 117°, охлаждают реакционную массу до 40° и прибавляют бутилат натрия (из 0,244 кг натрия в 4,9 кг бутилового спирта), нагревают до 105° и дают выдержку 4—5 часов при перемешивании. Раствор фильтруют и отгоняют в вакууме бутиловый спирт. Остаток растворяют при нагревании в 46 кг бензола, фильтруют и к фильтрату приливают 4,83 кг 0,1 н. соляной кислоты порциями, каждый раз после смешивания отделяя водный слой (при избытке кислоты в водный слой переходит VII). К бензольному раствору VII приливают 2,75 кг 5% раствора соляной кислоты, бензольный слой отделяют, а водный после обработки углем (0,17 кг) и гидросульфитом (70 г) фильтруют. К фильтрату (6 л) приливают 9 л

эфира, подщелачивают 10% раствором едкого натра до pH 10,0, эфирный слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром, эфирные экстракты *сушат поташом и упаривают. Получают 1,72 кг (74,5%) 90% VII* (1,55 кг в пересчете на 100%).

6. Гидрохлорид β-диэтиламиноэтиламида 2-*н*-бутоксицинхониновой кислоты (VIII). 1,72 кг (45,3 мол) 90% VII растворяют при 55—60° в 0,332 кг безводного спирта и при перемешивании добавляют раствор 0,227 кг (62,3 мол) хлористого водорода в 400 мл безводного спирта. Полученный спиртовой раствор гидрохлорида VII приливают при перемешивании к охлажденным до 0° 6,7 кг эфира и оставляют на 2 часа *при 0°. Выделившийся осадок фильтруют и промывают эфиром (1 л).* Выход VIII 1,386 кг (59,8% на VI).

АМИНОХИНОЛ

Трифосфат *DL*-2-(2′-хлорстирил)-4-(α-метил-δ-диэтиламино-бутил*амино)-7-хлорхинолина.*



$C_{26}H_{31}Cl_2N_3 \cdot 3H_3PO_4$ М. в. 750,

Аморфный порошок желтого цвета, растворим в воде, практически не растворим в спирте, эфире и ацетоне.

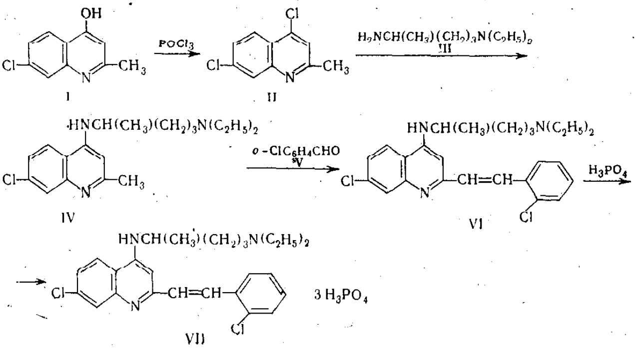
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 2832-61.

Аминохинол — *оригинальный* отечественный препарат, оказывает химиотерапевтическое действие при некоторых протозойных инфекциях, применяется для лечения лямблиоза, красной волчанки и кожного лейшманиоза [1, 2].

Выпускается в таблетках по 0,025; 0,05; 0,1 и 0,15 г (список Б).

Для получения аминохинола (VII) исходят из 4-окси-7-хлорхинальдина (I) [3, 4]. Нагреванием I с кипящей хлорокисью фосфора получают 4,7-дихлорхинальдин (II), который с 1-диэтиламино-4-аминопен*таном (III) при* 145—150° образует 4-α-метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-7-хлорхинальдин (IV) [6]. При конденсации IV с *о*-хлорбензальдегидом (V) в присутствии пиперидина получают основание аминохинола (VI), которое превращают в фосфорнокислую соль — аминохинол (VII).

1. 4, 7-Дихлорхинальдин (II). К 2,18 кг (14,2 мол) хлорокиси фосфора небольшими порциями при 10—25° прибавляют 0,525 кг (2,71 мол) I. Смесь медленно нагревают до кипения и кипятят 30 минут. Горячую реакционную массу в течение 10 минут выливают при перемешивании *на смесь льда (8 кг) и воды (2 л).* Водный раствор гидрохлорида II нагревают до 70° с 0,17 кг угля, фильтруют, после чего охлаждают до 20° и подщелачивают водным аммиаком (около 3,5 л) до pH 5,0. Выпавшие кристаллы II отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают 0,35 кг II из 1,85 л бензина. Получают 0,3 кг (52,1%) II, т. пл. 101—102°.

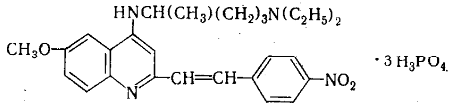


2. **4-(α-Метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-7-хлорхинальдин (IV).** 0,96 кг (5,7 мол) 95% III и 0,6 кг (2,83 мол) II нагревают 22 часа при 145—150°, охлаждают до 25° и растворяют в 1,2 л хлористого метилена. Затем при 10—15° прибавляют 4,5 л 10% серной кислоты до слабокислой реакции по конго. Слой хлористого метилена, содержащий непрореагировавший II и смолы, отделяют. Водный слой экстрагируют еще 3 раза хлористым метиленом по 0,85 л. Водный слой перемешивают 30 минут с 43 г перманганата калия до перехода перманганата в двуокись марганца, обрабатывают 75 г угля и отфильтровывают. Фильтрат подщелачивают аммиаком по фенолфталеину, кипятят 15 минут, охлаждают до 25° и экстрагируют хлористым метиленом (2×1,8 л). Экстракт сушат поташом, обрабатывают 75 г угля и хлористый метилен отгоняют. Остаток растворяют при 70—80° в 1 л бензина (фракция 90—135°), раствор обесцвечивают 30 г угля, фильтруют, охлаждают до комнатной температуры, дают «затравку» и оставляют на 8—10 часов. Выпавший IV отжимают, смешивают с 0,8 л бензина, отфильтровывают, промывают 0,3 бензина, отжимают и сушат. Получают 0,565 кг (60%) IV, т. пл. 83—84° (т. пл. чистого IV 88—89°).

3. **Трифосфат 2-(2′-хлорстирил)-4-(α-метил-δ-диэтиламино-бутиламино-7-хлорхинальдина (VII).** 0,425 кг (1,27 мол) IV, 0,365 кг (2,6 мол) V, 23 г пиперидина и 45 мл ксилола нагревают 5 часов при 168—173°. Затем массу растворяют в 3,5 л спирта, раствор обесцвечивают 40 г угля, нагревают до кипения и в течение 45—55 минут прибавляют ~385 кг (3,42 мол) 87% *о*-фосфорной кислоты в 250 мл спирта до pH 3,5. Кипятят еще 1 час, охлаждают до 50°, выпавший VII отфильтровывают, промывают 0,5 л спирта и сушат при 50°. Технический VII растирают, просеивают через сито 60 меш и обрабатывают при кипении в течение 1 часа еще 3,5 л спирта. Определяют pH среды и доводят его до 3,5, прибавляя ортофосфорную кислоту. После кипячения в течение 1 часа массу охлаждают до 50°, отфильтровывают, тщательно отжимают, затем смешивают с 1 л спирта, отфильтровывают, промывают в 3 приема 1 л спирта и высушивают при 50°. Получают 0,72 кг (72%) VII.

ТРИХОМОНАЦИД

Трифосфат *DL*-2-(4′-нитростирил)-4-(α-метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-6-метоксихинолина.



$C_{27}H_{34}N_4O_3 \cdot 3H_3PO_4$ М. в. 756,60

Желтый или буровато-желтый аморфный порошок, слегка гигроскопичен, растворим в воде, не растворим в спирте и эфире.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 708).

Трихомонацид — оригинальный отечественный препарат, обладающий высокой противотрихомонадной активностью, применяется местно и внутрь для лечения урогенитального трихомониазиса [1].

Выпускается в порошке, таблетках и глобулях по 0,025; 0,05 и 0,1 г (список Б).

Исходным соединением в синтезе трихомонацида (VIII) является *п*-анизидин (I), который при взаимодействии с ацетоуксусным эфиром образует этиловый эфир β-(*п*-метоксифениламино)-кротоновой кислоты (II) [2, 3]. Циклизация II дает 4-окси-6-метоксихинальдин (III), который с хлорокисью фосфора превращается в 4-хлор-6-метоксихинальдин (IV) [4].

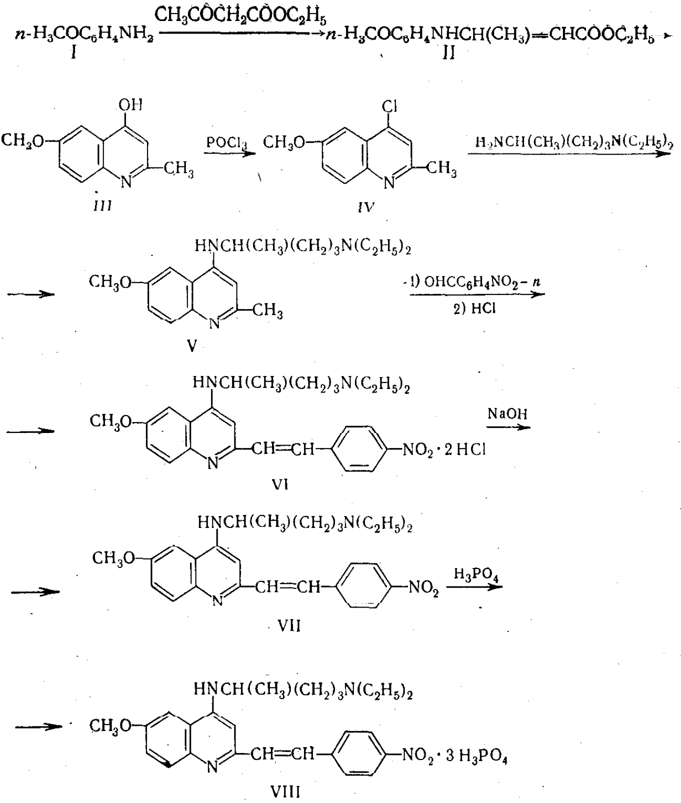
При взаимодействии IV с диэтиламино-4-аминопентаном образуется 4-(α-метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-6-метоксихинальдин (V). Последний конденсируют с *п*-нитробензальдегидом, продукт реакции очищается через дигидрохлорид 2-(4′-нитростирил)-4-(α-метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-6-метоксихинолина (VI), переводится в основание (VII), а из него с *о*-фосфорной кислотой в трифосфат VIII.

1. Этиловый эфир β-(*п*-метоксифениламино)-кротоновой кислоты (II). К 1 л 80% изопропилового спирта прибавляют 2,025 кг (16,4 мол) I и 2,2 кг (16 мол) 95% ацетоуксусного эфира. Реакция продолжается 48 часов при температуре 18—25°. Выпавший осадок II отфильтровывают и промывают 80% изопропиловым спиртом (3×0,4 л). Получают 3,19 кг (82, 4%) II, т. пл. 45—46°.

Из маточника выделяют еще 87 г II. После перекристаллизации его из 80% изопропилового спирта (350 мл) получают дополнительно 55 г вещества, т. пл. 45—46°. Общий выход II 3,245 кг (83,8%).

2. 4-Окси-6-метоксихинальдин (III). 9 кг дифенил-дифенилоксидной смеси нагревают до 254° и при перемешивании приливают раствор 0,6 кг (2,67 мол) II в 1 кг дифенил-дифенилоксидной смеси. Перемешивают 15 минут. Образующийся спирт отгоняют через прямой холодильник, реакционную массу охлаждают до 60°, выпавший осадок фильтруют и промывают дихлорэтаном (3×0,4 л). Получают 0,453 кг (80,8%) III, т. пл. 279—280°.

3. 4-Хлор-6-метоксихинальдин (IV). К 3 л дихлорэтана при перемешивании прибавляют 1,25 кг (5,68 мол) 86% III и 2,512 кг (16,37 мол) хлорокиси фосфора. Реакционную массу перемешивают 20—30 минут, нагревают до кипения (86—90°) и оставляют на 1½ часа. Охлаждают до 75° и выливают тонкой струей на 12 кг колотого льда. Массу пере-



мешивают 15 минут. Выделившийся осадок гидрохлорида IV отфильтровывают, промывают холодной водой (2×0,65 л) и растворяют в 10 л воды при 50°. Полученный раствор обесцвечивают 0,15 кг угля и подщелачивают 25% водным аммиаком (~7,5 л) до pH 5,0. Выделившийся осадок IV отфильтровывают и промывают водой (3×0,5 л). Получают 0,961 кг (78,6%) 96,5% IV, т. пл. 96—98°.

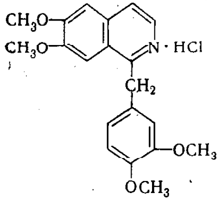
4. 4-(α-Метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-6-метоксихинальдин (V). Смесь 0,35 кг (1,63 мол) 96,5% IV и 0,516 кг (3,26 мол) диэтиламино-4-аминопентана нагревают до 185—190° и оставляют на 5 часов. Затем температуру снижают до 45—50°, приливают 1,8 кг хлороформа, хлороформный слой отделяют, промывают 10% раствором соляной кислоты (4×0,15 л) и водой (4×0,25 л) до pH 7,0 и упаривают в вакууме. Оста-

ток перекристаллизовывают из 5 л авиационного бензина с добавлением 25 г угля. Получают 0,336 кг (60,8%) 97% V, т. пл. 122—125°.

5. Трифосфат 2-(4′-нитростирил)-4-(α-метил-δ-диэтиламино-бутиламино)-6-метоксихинолина (VIII). Смесь 0,175 кг (0,516 мол) 97% V, 0,322 кг (2,13 мол) *п*-нитробензальдегида и 0,159 кг (1,55 мол) уксусного ангидрида нагревают при перемешивании и температуре 155—160° 1½ часа. Затем охлаждают до 80°, приливают 1 л 10% раствора соляной кислоты и продолжают перемешивание при 105—107° 2½ часа. Реакционную массу разбавляют 3 л воды, нагревают при перемешивании до кипения с 20 г угля и фильтруют. Фильтрат охлаждают до 18° и при энергичном перемешивании в течение 1 часа прибавляют 10% раствор едкого натра (~2,2 л) до pH 10,0. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой (3×0,2 л). Получают 0,350 кг VII. Его растворяют при 50° в 2,7 л ацетона и к полученному раствору прибавляют 0,2 л соляной кислоты до кислой реакции по конго. Выделившийся VI перемешивают 10 минут, отфильтровывают и промывают ацетоном (2×0,3 л). Получают 0,325 кг воздушно-сухого VI. Для очистки его растворяют при кипении в 3 л воды, охлаждают до 18° и при перемешивании за 1 час приливают 10% раствор едкого натра (~0,7 л) до pH 10,0. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (3×0,2 л) и растворяют при 50° в 3 л безводного изопропилового спирта. К полученному раствору при 17—20° и перемешивании прибавляют соляную кислоту до кислой реакции по конго (~0,2 л). Выделившийся осадок фильтруют и промывают изопропиловым спиртом (2×0,3 л). Получают 0,305 кг воздушно-сухого VI, т. разл. 255—257°. Его растворяют в 3 л кипящей воды, охлаждают до 18—19° и при перемешивании приливают 0,4 л 10% раствора едкого натра до pH 10,0. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой (3×0,2 л) и хорошо отжимают. Получают 0,3 кг влажного VII, который растворяют в 2 л ацетона. Ацетоновый раствор сушат поташом, фильтруют и обрабатывают раствором 0,115 кг (1,06 мол) 90,5% ортофосфорной кислоты в 0,4 л ацетона. Выделившийся осадок отфильтровывают и промывают ацетоном (3×0,2 л). Получают 0,276 кг (70,7%) VIII.

ПАПАВЕРИН ГИДРОХЛОРИД *

Гидрохлорид 6,7-диметокси-1-(3′, 4′-диметоксибензил)-изохинолина.



$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ — М. в. 375,86

Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горьковатого вкуса, растворим в воде (1 : 40), хуже — в спирте и хлороформе, практически не растворим в эфире.

* Пересмотрено и отредактировано с участием Я. Г. Нехлина.

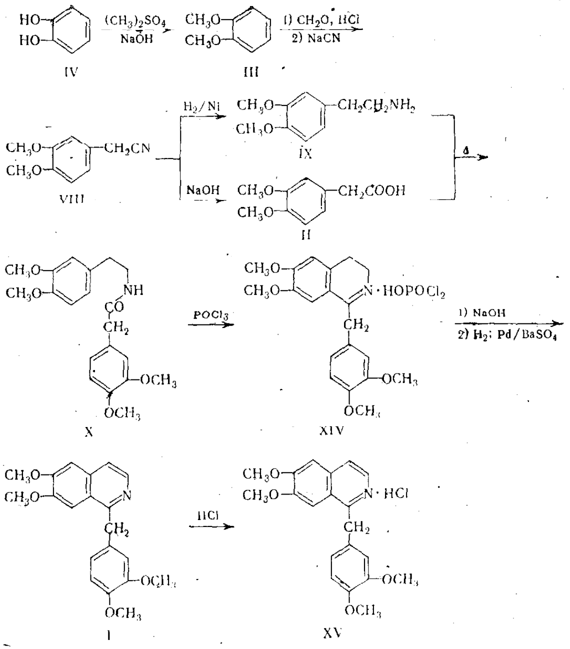
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 514).

Папаверин обладает способностью уменьшать тонус и расслаблять гладкую мускулатуру. Широко применяется в качестве спазмолитического средства при спазмах кровеносных сосудов (гипертония, стенокардия, мигрень), спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости (холецистит, спастические колиты и др.), *бронхиальной астме*.

Выпускается в таблетках по 0,015 и 0,02 г и ампулах по 2 мл 2% раствора (список Б).

Папаверин (I) является природным алкалоидом. Однако запасы растительного сырья не могут удовлетворить практическую потребность в I. В связи с этим были проведены обширные исследования по разработке методов его промышленного синтеза [1—7]. Большинство предложенных способов сводятся *к получению ключевого соединения 3, 4-*диметоксифенилацетонитрила (VIII), восстановлением которого можно получить 3, 4-диметоксифенилэтиламин (IX, «гомовератриламин») и 3, 4-

I. Пирокатехиновый метод

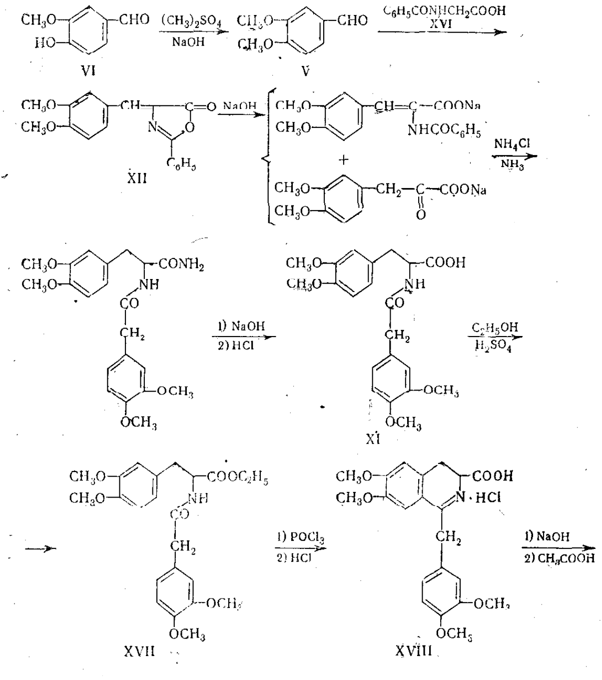


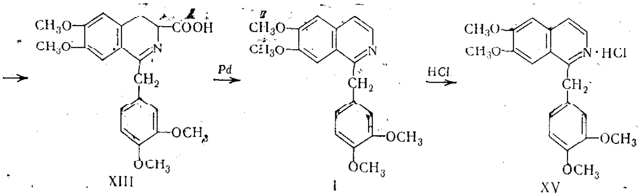
диметоксифенилуксусную кислоту (II). При конденсации кислоты (II) с IX получают 3, 4-диметоксифенилэтиламид 3, 4-диметоксифенилуксусной кислоты (X), который реакцией Бишлера — Напиральского превращают в 3, 4-дигидропапаверин и затем дегидрируют в I.

Наиболее технологичным методом синтеза VIII является так называемый пирокатехиновый метод, основанный на цианметилировании вератрола (III) [8—10].

Другим практически важным является азлактонный метод, в основе которого лежит синтез α-(3, 4-диметоксифенилацетиламино)-β-(3, 4-диметоксифенил)-пропионовой кислоты (XI) путем щелочной перегруппировки азлактона вератральгиппуровой кислоты (XII). XI далее циклизуют в 3, 4-дигидропапаверин-3-карбоновую кислоту (XIII), которую дегидрируют с одновременным декарбоксилированием в I [5, 7, 11]. Следует отметить, что экономически азлактонный метод менее выгоден, чем пирокатехиновый.

II. Азлактонный метод





I. Пирокатехиновый метод

1. **Вератрол (III).** К смеси 192,1 кг (1,75 кг-мол) пирокатехина IV, 463,5 кг (3,68 кг-мол) диметилсульфата и 215 л воды прибавляют в течение 4 часов при 20—25° и интенсивном перемешивании 600 л 25% раствора едкого натра (4,47 кг-мол), перемешивают 1 час при 25° и 1 час при 90° и отгоняют III с острым паром. Отделенный от конденсата и высушенный при 100° в вакууме (600 мм) III (выход 203 кг, или 84,2%) без дополнительной очистки используют на следующей стадии.

2. **3, 4-Диметоксифенилацетонитрил (VIII).** В хорошо перемешиваемую смесь 138 кг (1,0 кг-мол) III в 540 л трихлорэтилена и 28 кг параформа при 2—15° пропускают газообразный хлористый водород (из 367 кг 27,5% соляной кислоты и 512 кг 93% серной кислоты), промывают 300 л 11—12% раствора хлористого натрия и двумя порциями воды по 300—400 л, перемешивают 8 часов с раствором 49 кг (1 кг-мол) цианистого натрия в 240 л воды при 80°, промывают трихлорэтиленовый слой 206 л воды, растворитель отгоняют, остаток перегоняют при 4—5 мм. Получают 25 кг III, т. кип. до 140°, и 65,3 кг 85% VIII, т. кип. 140—180°. Выход VIII 38,3% на вошедший в реакцию III.

3. **3, 4-Диметоксифенилуксусная («гомовератровая») кислота (II).** 62 кг (0,297 кг-мол) 85% VIII перемешивают 5 часов при 100—103° с 65 л 20% раствора едкого натра (0,4 кг-мол). Смесь разбавляют 30 л холодной воды, нейтрализуют 30 л 27,5% соляной кислоты до pH 7,0—7,5, перемешивают при 100° с 4 кг угля, промывают последний 3 порциями воды по 12 л, объединенные маточные растворы подкисляют при 10—15° 45 л 27,5% соляной кислоты до pH 3,0—3,5. Выделившийся осадок фильтруют, промывают водой до pH 5,0 и получают пасту II. Выход на сухое вещество 49 кг, или 83,9%.

4. **3, 4-Диметоксифенилэтиламин (IX).** К раствору 22,5 кг (0,107 кг-мол) 85% VIII в 45 л этанола прибавляют 0,4—0,5 кг никеля Ренея, насыщают под давлением газообразным аммиаком и гидрируют при 115°, поддерживая давление водорода 40—60 атм. Катализатор отфильтровывают, спирт отгоняют, остаток перегоняют, т. кип. 135—180° (4—5 мм). Выход IX 16,97 кг (86,8%).

5. **3, 4-Диметоксифенилэтиламид 3′, 4′-диметоксифенилуксусной кислоты (X).** Смесь 19,38 кг (0,0856 кг-мол) 80% IX, 24,91 кг (0, 086 кг-мол) 68% пасты II и 21 л декалина перемешивают при 140° до полного удаления воды и еще 2 часа при 175°. Отгоняют декалин, остаток разбавляют 100 л этанола, охлаждают до 18° и отфильтровывают X. Из маточных растворов получают дополнительное количество X. Общий выход 26,4 кг (86%), т. пл. 120—121°.

6. **Дихлорфосфат 3, 4-дигидропапаверина (XIV).** Смесь 49 кг (0,136 кг-мол) X, 120 л трихлорэтилена и 22,77 кг (0,148 кг-мол) хлор-

окиси фосфора перемешивают $3^1/_2$ часа при 82—84°, охлаждают до 18—20°, кристаллы фильтруют, промывают 2×20 л ацетона и получают 61,1 кг (91,9%) XIV.

7. Основание папаверина (I). Смесь 61,1 кг (0,125 кг-мол) XIV, 60 л очищенного тетралина и 50 л воды перемешивают 30 минут при 65—80° и 200 мм и в атмосфере азота прибавляют в течение 20 минут 43,2 л 42% раствора едкого натра. Водный слой отделяют, тетралиновый раствор промывают при 80—90° (5×30 л) 12% раствором хлористого натрия до pH 6,10—6,5, сушат в токе азота или углекислого газа при 80—120° и 600 мм до полного удаления воды и остатков трихлорэтилена. Прибавляют 5,5 кг 5% палладия на сульфате бария, нагревают при 190—200° и перемешивании 3 часа, тетралиновый раствор отфильтровывают от катализаторов, охлаждают в токе азота или углекислого газа до 18°. Через 24 часа выделившийся I фильтруют, промывают 12 л эфира, 2×20 л этанола и сушат на воздухе. Выход 35,8 кг (84,2%).

8. Папаверин гидрохлорид (XV). Раствор 35,8 кг (1,056 кг-мол) технического I в 215 л дихлорэтана перемешивают 1 час с 43 кг окиси алюминия, фильтруют и XV выделяют прибавлением 13 л 29—32% спиртового раствора хлористого водорода. Кристаллы фильтруют, промывают 3×17—20 л этанола и сушат на воздухе при 70°. Дихлорэтановый маточник упаривают, остаток промывают спиртом, обрабатывают водным аммиаком и выделяющийся I переводят в гидрохлорид, как это описано выше. Общий выход XV 29,7 кг (75% на технический I).

II. Азлактонный метод

1. Вератровый альдегид (V). К смеси 97 кг (0,637 кг-мол) VI, 750 л воды в 120,3 кг (0,955 кг-мол) диметилсульфата при 36—38° и перемешивании прибавляют в течение 1 часа 194 л (0,965 кг-мол) 20% раствора едкого натра. Смесь нагревают 1 час при этой температуре, 2 часа при 40° и 2 часа при 50°, охлаждают до 15°, кристаллы отфильтровывают, промывают водой до pH 7,0—7,5 и сушат на воздухе. Выход V 96,6 кг (91,5%), т. пл. 40—44°.

2. Гиппуровая кислота (XVI). Смесь 62 кг (0,665 кг-мол) монохлоруксусной кислоты, 63 л воды и 1716 л 23% водного раствора аммиака оставляют на сутки при 15—20°, добавляют 78,8 кг 40% раствора едкого натра, упаривают раствор при 100° до объема 250 л и в течение $1^1/_2$ часов при 30° и перемешивании прибавляют 75,8 кг (0,54 кг-мол) хлористого бензоила и 40% раствора едкого натра так, чтобы pH среды оставался 7,0—7,5. Смесь перемешивают полчаса, охлаждают до 18°, подкисляют серной кислотой по конго, через 1 час отфильтровывают кристаллы, промывают водой и сушат. Выход XVI 74,3 кг (60,8%), т. пл. 180—183°, содержание основного вещества 95—97%.

3. 2-Фенил-4-(3′, 4′-диметоксибензаль)-оксазолон-5 (XII). Смесь 120 кг (0,724 кг-мол) V, 158,2 кг (0,812 кг-мол) 95% XVI, 247 кг (1,878 кг-мол) 98% уксусного ангидрида и 62 кг безводного ацетата натрия в течение 3 часов нагревают при перемешивании до 60°, выдерживают при этой температуре 4 часа и еще 2 часа при 70°, охлаждают до 20°, через 16 часов отфильтровывают кристаллы, промывают уксусной кислотой, теплой водой и влажную пасту XII передают на следующую стадию. Выход сухого XII 189,4 кг (84,9% на V), т. пл. 148—150°.

4. α-(3, 4-Диметоксифенилацетиламино)-β-(3, 4-диметоксифенилпропионовая кислота (XI). Смесь 175 кг (0,453 кг-мол) 80% пасты XII, 115 л воды и 18,4 кг (0,46 кг-мол) едкого натра в виде 30—40% раствора медленно нагревают до 95°. Через 15 минут охлаждают до 50°,

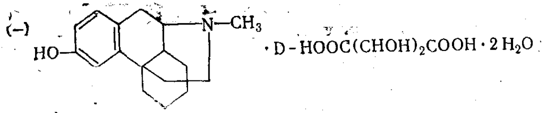
прибавляют 20 кг (0,462 кг-мол) хлористого аммония, охлаждают до 30°, фильтруют, промывают водой и сушат. Выход 32,8 кг (73,4%).

5. Папаверин основание (I). Смесь 32 кг (0,083 кг-мол) XIII, 200 л декалина и 1,8 кг палладиевой черни нагревают в токе углекислого газа 12 часов при 180—190°. Смесь охлаждают до 150°, декантируют раствор с катализатора и охлаждают под углекислым газом до 20°. Через 4 часа кристаллы фильтруют, промывают 20—25 л этанола и 40—42 кг влажной пасты I растворяют при 78—80° в 100 л 96% спирта.

Раствор подкисляют (по конго) спиртовым раствором хлористого водорода, выдерживают 4 часа при 15—20°, кристаллы отфильтровывают и промывают 20 л этанола. Влажную пасту XV растворяют при 60° в 165 л дистиллированной воды, фильтруют, подщелачивают 30% раствором едкого натра до pH 8,0, охлаждают до 20°, фильтруют кристаллы, промывают водой, сушат при 60° и получают 24,5—24,7 кг I.

ЛЕМОРАН *

Кислая *D*-виннокислая соль (—)3-окси-N-метилморфинана *дигидрат.*



$C_{21}H_{29}NO_7 \cdot 2H_2O$ **М. в. 443,5**

Синонимы: леворфанол, дроморан, леворфан.

Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, плохо растворим в холодной воде и хлороформе, лучше — в теплой воде, растворим в метаноле, практически не растворим в эфире и бензоле, т. пл. 113—115° (разл.), $[\alpha]_D^{20}$ — 120 (—16°) (3% водный раствор).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 2917-62.

Леморан является активным анальгетиком, превосходящим по действию морфин. Применяется как обезболивающее. В некоторых случаях оказывает эффект тогда, когда действие морфина бывает недостаточным.

Выпускается в таблетках по 0,002 г и ампулах по 1 мл 0,2% раствора (список А).

Леморан получают из 5, 6, 7, 8-тетрагидроизохинолина, бромметилат которого при взаимодействии с *n*-метоксибензилмагнийхлоридом в эфире при 30° образует 1-(*n*-метоксибензил)-2-метил-1, 2, 5, 6, 7, 8-гексагидроизохинолин. Каталитическим восстановлением последнего с палладиевой черныо получают 1-(*n*-метоксибензил)-N-метил-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-октагидроизохинолин, который при нагревании в фосфорной кислоте дает 3-окси-N-метилморфинан, разделяемый далее на оптические изомеры [1—4]. Эта схема отличается многостадийностью и может представить интерес только при наличии готового изохинолина. Более доступным промежуточным соединением оказался β-циклогексен-1-ил-этиламин, легко получаемый из циклогексанона, на основе которого было предложено несколько вариантов синтеза 3-окси-N-метилморфинана [5—8]. Из циклогексен-1-ил-этиламина (I) и хлорангидрида *n*-метокси-

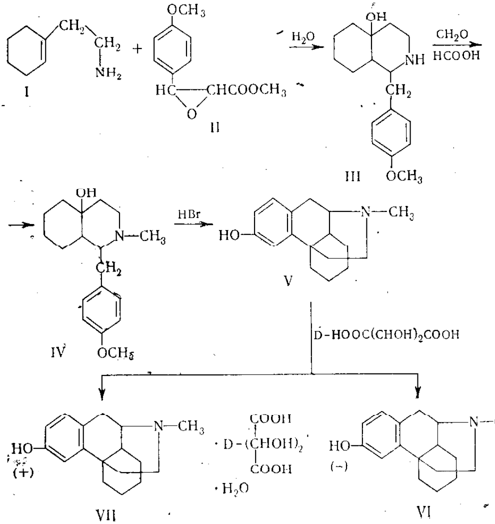
---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук В. Н. Соколовой.

фенилуксусной кислоты получают циклогексен-1-ил-этиламид *п*-метоксифенилуксусной кислоты. При нагревании амида с хлорокисью фосфора происходит циклизация с образованием 1-(*п*-метоксибензил)-3, 4, 5, 6, 7, 8-гексагидроизохинолина, который ввиду его неустойчивости без очистки восстанавливают каталитически в присутствии никеля Ренея в 1-(*п*-метоксибензил)-октагидроизохинолин. Необходимая для дальнейшего синтеза двойная связь в положении 9, 10 при этом не затрагивается [9].

Далее метилируют октагидросоединение по азоту, восстанавливая его метилольное производное каталитически с никелем Ренея, и замыкают морфинановый цикл, одновременно омыляя метоксигруппу нагреванием с 100% фосфорной кислотой или 48% бромистоводородной кислотой [10]. Модификацией этого метода является введение метильной группы к азоту β-циклогексен-1-ил-этиламина. В этом случае удается исключить получение неустойчивого производного гексагидроизохинолина.

Более коротким и простым путем синтеза леморана является получение его из 1-(*п*-метоксибензил)-10-оксидекагидроизохинолина (IV). Последний образуется при взаимодействии β-циклогексен-1-ил-этиламина (I) с метиловым эфиром *п*-метоксифенилглицидной кислоты (II) [11, 12]. Эта стадия, проводимая в слабокислой среде, включает ряд реакций, происходящих без выделения промежуточных продуктов: омыление метилового эфира *п*-метоксифенилглицидной кислоты, декарбоксилирование до *п*-метоксифенилацетальдегида, образование основания Шиффа с β-циклогексен-1-ил-этиламином и циклизация основания Шиффа в производное октагидроизохинолина. По месту двойной связи происходит присоединение воды. Полученный таким образом 1-(*п*-ме-



токсибензил)-10-оксидекагидроизохинолин (III) метилируют по азоту нагреванием с формалином в муравьиной кислоте и при нагревании N-метилпроизводного (IV) с бромистоводородной кислотой одновременно омыляют метоксигруппу, отщепляют воду и замыкают морфинановый цикл по двойной связи, образующейся после отделения воды [12, 13].

1. **1-(*п*-Метоксибензил)-10-оксидекагидроизохинолин (III).** К смеси 0,607 кг (4,55 мол) I, 1,09 кг (4,25 мол) II и 23,5 л воды постепенно при перемешивании добавляют 1,4 л 18% соляной кислоты до pH 3,0—4,0. Смесь нагревают 48 часов при 80—95° в атмосфере азота. После охлаждения до 18—20° водный раствор сливают с осевшей на дне смолы, обесцвечивают углем (0,05 кг) и фильтруют, фильтрат охлаждают до 10—8°, прибавляют 0,5 л бензола и при перемешивании осаждают III 40% раствором едкого натра (0,44 кг) до щелочной реакции на фенолфталеин, поддерживая температуру не выше 22—24°. После охлаждения в течение 2 часов при 10—8° III отфильтровывают, промывают 2×0,5 л воды, затем 2×0,25 л бензола и сушат при 50°. Выход 0,56 кг (44,7% на I), т. пл. 148—150°.

2. **1-(*п*-Метоксибензил)-N-метил-10-оксидекагидроизохинолин (IV).** Смесь 0,5 кг (1,815 мол) III, 0,162 кг 37% раствора формалина (2 мол) и 3 кг 85% муравьиной кислоты перемешивают 3 часа при 18—20° и 12 часов при 97—98°. Избыток муравьиной кислоты отгоняют в вакууме при температуре не выше 60°; остаток растворяют в 0,75 л воды, нейтрализуют насыщенным водным раствором поташа до щелочной реакции на фенолфталеин и извлекают IV 3 раза бензолом (1,25+0,75+0,5 л). Из объединенных экстрактов отгоняют бензол сначала при атмосферном давлении, затем в вакууме. Остаток — густое темное масло — 0,535 кг IV — применяют для следующей стадии без очистки.

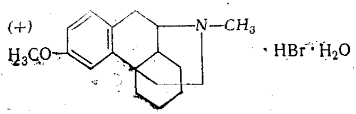
3. **3-Окси-N-метилморфинан (V).** Раствор 0,535 кг IV в 7,4 кг бромистоводородной кислоты (уд. в. 1,48) в течение 3½ часов нагревают при перемешивании до 124° с отгонкой образующихся при реакции бромистого метила и воды. Затем реакционную массу кипятят 10 часов. Бромистоводородную кислоту отгоняют в вакууме при температуре не выше 70°. Остаток растворяют в смеси 0,75 л воды и 0,375 л метилового спирта, к раствору добавляют 0,5 л смеси бензола с бутанолом (2 : 1 по объему) и выделяют V аммиачной водой до щелочной реакции на фенолфталеин при температуре не выше 24—26°. Добавляют ещё 0,5 л смеси бензола с бутанолом, перемешивают 15 минут, отфильтровывают V, промывают его водой, метиловым спиртом и сушат при 50—60°. Получают 0,097 кг V, т. пл. 243—246°. Обработкой маточников получают еще дополнительно 0,026 кг V, т. пл. 240—245°. V очищают перекристаллизацией из этилового спирта. Выход 93,5 г (19,9% на IV). Белый кристаллический порошок, растворим в теплой воде, т. пл. 247,5—252,5°.

4. **Кислая виннокислая соль (—)3-окси-N-метилморфинана (VI).** 0,12 кг (0,467 мол) V и 0,07 кг (0,467 мол) *D*-винной кислоты растворяют при нагревании в 1,8 л дистиллированной воды. Раствор обесцвечивают 0,003 кг угля, фильтруют, уголь промывают 0,025 л дистиллированной воды. Фильтрат охлаждают, предохраняя от пыли, заражают кристалликом VI и оставляют при комнатной температуре на 24 часа. Выпавшие кристаллы быстро отфильтровывают, промывают охлажденной (10°) дистиллированной водой и высушивают при 20—23°. Получают 0,06 кг VI. Маточник заражают кристалликом правого изомера и через 24 часа его отфильтровывают. После упарки в вакууме фильтрата примерно до половины первоначального объема операцию заражения повторяют. Получают еще 0,012 кг VI. При дальнейшей упарке маточного раствора выпадает смесь изомеров. Ее высушивают и размешивают с метиловым

спиртом, в котором левый изомер растворяется. После отгонки метилового спирта левый изомер перекристаллизовывают из воды. Общий выход 0,083 кг VI (80%) и 0,086 кг (82%) правого изомера, используемого в синтезе деморфана (см. «Деморфан»).

ДЕМОРФАН *

Гидробромид (+)3-метокси-N-метилморфинана гидрат.



$C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$ М. в. 370,35

Синонимы: декстрометорфан, гикорфан, ромиляр.

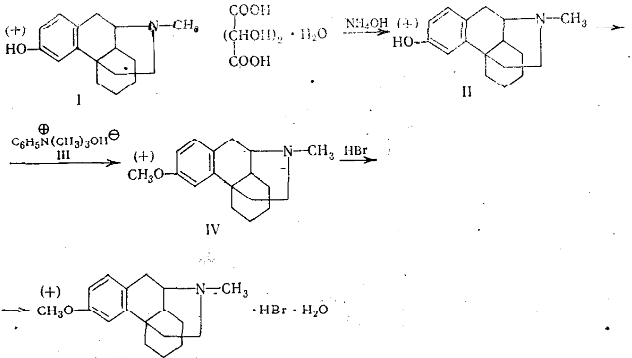
Белый или белый со слабо розовым оттенком кристаллический порошок, горького вкуса, без запаха, легко растворим в этаноле, умеренно — в воде, хлороформе, очень плохо растворим в эфире и бензоле, т. пл. 122—126,5° (в пределах 4°), $[\alpha]_D^{20}$ от +24,8 до +26,8° (1,5% водный раствор).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3213-64.

Деморфан применяется в качестве противокашлевого средства. По активности превосходит кодеин.

Выпускается в таблетках по 0,005 г (список Б).

Деморфан (V) синтезируют из 3-окси-N-метилморфинана (II) метилированием последнего гидроокисью триметилфениламмония (III). Разделение на оптические антиподы проводят или до метилирования,



* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук В. Н. Соколовой.

или после него [1—3]. Метилируют, отгоняя метиловый спирт из смеси раствора III в метиловом спирте с суспензией II в толуоле. Выход 67%. Лучшие результаты были получены при постепенном добавлении раствора III в метиловом спирте к предварительно нагретой суспензии II в толуоле с одновременной отгонкой спирта. Выход 74—75% [4, 5]. Исходным сырьем для синтеза II является виннокислая соль (+)3-окси-N-метилморфинана (I) — побочный продукт при получении леморана [6].

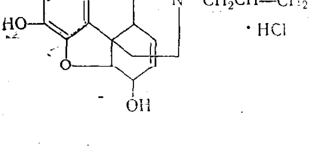
1. **(+)3-Окси-N-метилморфинан (II).** Смесь 84,3 г (0,198 *мол*) I с т. пл. 177° и 1,11 л воды нагревают до 58—60° и при хорошем перемешивании постепенно приливают 12,5% водный раствор аммиака до щелочной реакции на фенолфталеин. Охлаждают реакционную массу до 20—22°, отфильтровывают II, промывают водой и высушивают до постоянного веса. Выход 50 г (98,2% на I), т. пл. 195—196°, $[\alpha]_D^{20}$ *не ниже* +51° (1% CH_3OH).

2. **(+)3-Метокси-N-метилморфинан (IV).** К суспензии 50 г (0,194 *мол*) II в 325 мл сухого толуола, нагретой до 95—98°, при перемешивании в течение 1—1½ часов приливают 153,6 г 22% раствора основания триметилфениламмония (0,22 *мол*) в метиловом спирте. Метиловый спирт с примесью толуола постепенно отгоняют. К концу прибавления раствора метилирующего основания температуру реакционной массы повышают до 105° и перемешивание продолжают в течение часа при 105—110°. Охлаждают реакционную массу до 80° и нейтрализуют 12% уксусной кислотой до pH 4,0. Из подкисленного раствора отгоняют с водяным паром толуол и диметиланилин, обесцвечивают углем и выделяют (+)3-метокси-N-метилморфинан 40—42% раствором едкого натра. Очищают перекристаллизацией из 50% этилового спирта. Сушат при 50—60°. Выход 39,1—39,3 г (74,2% на II), т. пл. 107,5—109°, $[\alpha]_D^{20}$ от +48 до +50° (с 1,5; спирт).

3. **Гидробромид (+)3-метокси-N-метилморфинана (V).** К нагретому до кипения раствору 39,3 г (0,14 *мол*) IV в 50 мл этилового спирта добавляют 40% раствор бромистоводородной кислоты до pH 1,0—2,0. Раствор обесцвечивают углем, доводят до кипения и фильтруют. К фильтрату после охлаждения до 20° добавляют 39 мл дистиллированной воды. Смесь оставляют на 12 часов при 3—5°. Выпавший осадок V отфильтровывают и промывают холодным 50% спиртом. Выход с использованием маточника 48,32 г (90% на IV).

НАЛОРФИН *

Гидрохлорид (—)-N-аллилнорморфина.



$C_{19}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ М. в. 347,85

Синоним: анторфин.

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Н. А. Серовой.

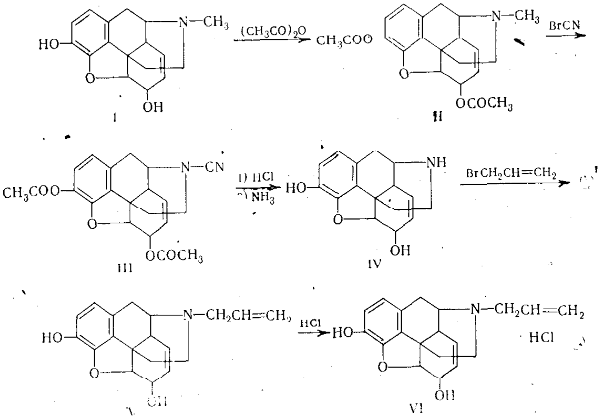
Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха, на воздухе и на свету быстро темнеет, легко растворим в воде, трудно — в спирте, практически не растворим в хлороформе и эфире, растворим в растворах едких щелочей и аммиака, т. пл. 260—263° (разл.), $[\alpha]_D^{20}$ от —122 до —125° (2% водный раствор).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 348-62 (1963, сб. 1, стр. 179).

Налорфин является активным антагонистом морфина и других анальгетиков. Применяется в качестве антидота при резком угнетении дыхания, вызванном передозировкой морфина и его синтетических заменителей, а также для предупреждения и лечения асфиксии новорожденных при обезболивании родов анальгетиками.

Выпускается в ампулах по 1 мл 0,5% раствора и по 0,5 мл 0,05% раствора (список А).

При синтезе налорфина (VI) исходят из морфина (I), который предварительно ацетилируют уксусным ангидридом. Полученный диацетилморфин (II) деметилируют с помощью бромистого циана [1]. Промежуточный продукт — N-циан-диацетил-норморфин (III) — нагреванием с соляной кислотой превращется в норморфин (IV). Деметилирование морфина может быть осуществлено также путем нитрозирования II с последующим дезацетилированием N-нитрозо-диацетил-норморфина нагреванием со щелочью и удалением нитрозогруппы соляной кислотой [2]. Полученный тем или иным путем IV алкилируют аллилбромидом и затем V превращают в гидрохлорид N-аллилнорморфина — налорфин (VI) [3]. Лучшие результаты получены при деметилировании I с помощью бромциана [4, 5].



1. Диацетилморфин (II). 200 г (1,96 мол) уксусного ангидрида и 100 г (0,347 мол) 99% I нагревают при 100° в течение 8 часов. Затем отгоняют в вакууме избыток уксусного ангидрида и образовавшуюся в процессе реакции уксусную кислоту. Остаток охлаждают и выливают при хорошем размешивании в 500 мл воды и 0,5 кг льда. Температура смеси не должна превышать — 3—(—5°). К раствору уксуснокислого II

при перемешивании и температуре 0—(+5°) постепенно приливают 292 мл 10% раствора аммиака до полноты осаждения II, который выпадает в виде розовато-желтых комков. II растирают в порошок, отсасывают, промывают ледяной водой (3×50 мл) и сушат. Получают 120 г II, который перекристаллизовывают 2 раза из 850 мл безводного спирта с углем. Получают 96 г II, т. пл. 171—172°.

Из спиртовых растворов дополнительно выделяют 14 г чистого II. После упарки спирта остаток вновь ацетилируют в описанных выше условиях.

Выход II после доацетилирования составляет 95,5% на I.

2. **N-Циан-диацетилнорморфин (III).** а) Получение бромистого циана. Смесь 62,6 г (0,39 мол) брома и 30 мл воды охлаждают до 0° и при энергичном перемешивании прибавляют в течение 50 минут раствор 24,3 г (0,496 мол) 89% цианистого натрия в 160 мл воды, поддерживая температуру массы не выше 20°. Конец реакции определяют по полному исчезновению окраски брома. Приливают 260 мл хлороформа, хорошо перемешивают и отделяют хлороформный раствор. Водный слой экстрагируют хлороформом (2×50 мл). Хлороформные растворы сушат хлористым кальцием, фильтруют и используют для получения III.

б) Получение III. К суспензии 100 г (0,27 мол) II в 50 мл безводного хлороформа прибавляют при перемешивании в течение 30 минут раствор 33,2 г (0,314 мол) бромистого циана в 360 мл хлороформа. Реакционную массу выдерживают 1 час, после чего 3 часа кипятят и в вакууме отгоняют хлороформ. Остаток растворяют в 500 мл хлороформа, хлороформный раствор промывают 0,5 М раствором фосфорной кислоты (3×25 мл) и сушат сульфатом натрия. Хлороформ отгоняют в вакууме, сухой остаток растирают с 500 мл спирта, кипятят 30 минут и оставляют при 5—10° на 10 часов. Кристаллы III отфильтровывают, промывают охлажденным спиртом (2×50 мл) и сушат. Выход III 86 г (83,5% на II), т. пл. 239—240°.

3. **Норморфин (IV).** 86 г (0,226 мол) III и 2,65 кг 6% соляной кислоты нагревают 8 часов при 100° и перемешивании, охлаждают до 20° и примеси экстрагируют хлороформом. К кислому раствору прибавляют 4,3 г метабисульфита калия и 4,3 г угля, фильтруют, фильтрат при 5—10° обрабатывают 460 мл 25% аммиака до pH 9,0—10,0. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают охлажденной водой (4×75 мл) и сушат. Получают 54,6 г IV (89,2% на III).

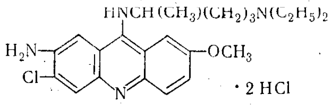
4. **N-Аллилнорморфин (V).** К 54,6 г (0,202 мол) IV и 700 мл безводного метилового спирта при перемешивании в течение 5 минут приливают 24,8 г (0,204 мол) свежеперегнанного бромистого аллила, после чего добавляют 24,4 г (0,29 мол) двууглекислой соды. Смесь кипятят 5½ часов, упаривают в вакууме, остаток извлекают нагретым до 40—45° хлороформом (3×250 мл). Хлороформный раствор оставляют при 20° на 10—12 часов и фильтруют. Не растворившийся в хлороформе остаток растворяют в разбавленной соляной кислоте, встряхивают с углем и фильтруют. Фильтрат обрабатывают 2% раствором аммиака до pH 9,0—10,0 и экстрагируют 750 мл хлороформа. Этот хлороформный раствор также оставляют при 20° на 10—12 часов. Хлороформные растворы объединяют, фильтруют и упаривают в вакууме досуха. Остаток 48,3 г V перекристаллизовывают из 300 мл безводного спирта с углем. Получают 35 г (55,9% на IV) V, т. пл. 205—207°.

5. **Гидрохлорид N-аллилнорморфина (VI).** 32 г (0,103 мол) V растворяют при нагревании в 190 мл безводного спирта. Спиртовой раствор обесцвечивают углем и обрабатывают 20 мл 30% спиртового раствора хлористого водорода до pH 2,0—3,0. Смесь выдерживают при

5—10° 6 часов. VI отфильтровывают и промывают 40 мл безводного спирта. Получают 33,8 г VI, который для очистки кипятят в течение 30 минут со 100 мл безводного спирта и сушат в вакууме. Выход VI 32,45 г (90,8% на V, или 32% на I), т. пл. 260—263°.

АМИНОАКРИХИН

Дигидрохлорид *DL*-2-метокси-6-хлор-7-амино-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутиламино)-акридина.



$C_{23}H_{31}ClN_4O \cdot 2HCl$ М. в. 487,9

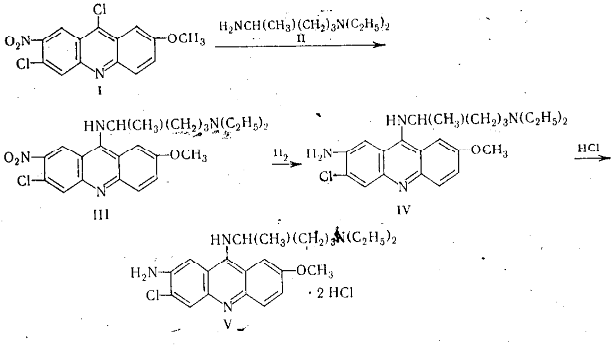
Красновато-оранжевый мелкокристаллический порошок, без запаха, растворим в воде.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 275-62 (1963, сб. 1, стр. 33).

Аминоакрихин — оригинальный отечественный препарт. По химиотерапевтическим свойствам близок к акрихину; менее токсичен, чем акрихин [1—3]. Применяется в качестве противомалярийного и антитрихомонадного средства, а также для лечения некоторых цистодозов. В ветеринарии используется при тейлериозе крупного рогатого скота.

Выпускается в таблетках по 0,1 и 0,3 г (список Б).

Синтез аминоакрихина (V) осуществляют из 2-метокси-6, 9-дихлор-7-нитроакридина (I), который с 2-амино-5-диэтиламинопентаном (II) в среде фенола превращают в 2-метокси-6-хлор-7-нитро-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутиламино)-акридин (III). Фенол в этой реакции не только играет роль среды, но и является реагентом, образующим промежуточный продукт — феноксидихлоракридин, который при действии II переходит в III [3—5].



Полученный III гидрируют каталитически с никелем Ренея или восстанавливают хлористым оловом до 2-метокси-6-хлор-7-амино-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутиламино)-акридина (IV), который переводят в дигидрохлорид — аминоакрихин (V) [6].

Одним из исходных соединений для синтеза 2-амино-5-диэтиламинопентана (II) является 2-кето-5-диэтиламинопентан (VI), который в свою очередь может быть получен из β-диэтиламиноэтанола или γ-ацетопропилового спирта (VII) и диэтиламина. В первом случае синтез проходит через β-диэтиламиноэтил-хлорид, который с натрийацетоуксусным эфиром образует 2-(β-диэтиламиноэтил)-ацетоуксусный эфир [6]. Кетонное расщепление последнего приводит к VI.

$$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2OH \rightarrow (C_2H_5)_2NCH_2CH_2Cl + CH_3COCHNa-COOC_2H_5 \rightarrow$$

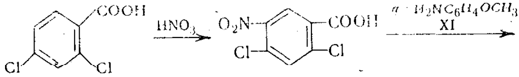
$$\underset{\displaystyle CH_2CH_2N(C_2H_5)_2}{CH_3CO\underset{|}{C}HCOOC_2H_5} \rightarrow \underset{VI}{(C_2H_5)_2NCH_2CH_2CH_2COCH_3}$$

Второй путь синтеза VI состоит в превращении VII в γ-ацетопропилбромид (VIII); реакция VIII с диэтиламином дает кетон VI [7, 8]. Более рациональным следует признать второй путь синтеза VI. Из кетона VI амин II получают или переводом VI в оксим с последующим его восстановлением до II, или восстановительным аминированием VI [9]. Последний метод проще в исполнении и обеспечивает более высокий выход.

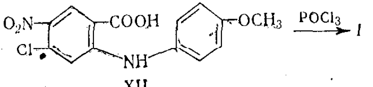
Вторым компонентом в синтезе IV служит 2-метокси-6, 9-дихлор-7-нитроакридин (I), получаемый по следующей схеме.

$$\underset{VII}{CH_3CO(CH_2)_3OH} \rightarrow \underset{VIII}{CH_3CO(CH_2)_3Br} + HN(C_2H_5)_2 \rightarrow$$

$$\rightarrow \underset{VI}{CH_3CO(CH_2)_3N(C_2H_5)_2} \xrightarrow[H_2]{NH_3} II$$



IX X



XII

При нитровании 2, 4-дихлорбензойной кислоты (IX) образуется 2, 4-дихлор-5-нитробензойная кислота (X), которая взаимодействует с *п-анизидином* (XI), и *получающуюся* 4′-метокси-4-нитро-5-хлордифениламин-2-карбоновую кислоту (XII) нагреванием с хлорокисью фосфора переводят в I.

1. γ-Ацетопропилбромид (VIII). К раствору 10 кг (97 мол) бромистого натрия в 8,5 л воды при 30—35° в течение 15 минут при перемешивании прибавляют 13 кг концентрированной серной кислоты и затем

при 80—90° в течение 20 минут — 5 кг (48,5 мол) VII. При внешнем охлаждении вносят 15 кг льда, нижний слой отделяют от воды, промывают 4—5 л 10% раствора соды и сушат хлористым кальцием. Из кислого водного раствора VIII экстрагируют 8 л бензола, бензольный раствор промывают 10% раствором соды и сушат хлористым кальцием. Всего получают 6,33 кг (75—80%) VIII, содержание по брому 93—95%.

2. 2-Кето-5-диэтиламинопентан (VI). К раствору 35,4 кг (492 мол) диэтиламина в 35 л безводного бензола при температуре не выше 10° постепенно приливают 40 кг (242 мол) высушенного VIII. Перемешивание продолжают еще 16 часов при 20°, а затем 4 часа — при 70—75°. После охлаждения до 15—20° прибавляют 32,8 кг 30% раствора едкого натра, размешивают 1 час, бензольный раствор отделяют и перегоняют. Получают около 25,65 кг (65—70%) VI в виде прозрачной, темнеющей при хранении жидкости с содержанием основного вещества 94—95%, т. кип. 103—105° (25 мм).

3. 2-Амино-5-диэтиламинопентан (II). 6,38 кг (38,2 мол) 95% VI, 0,2 кг пасты никеля Ренея и 4,87 кг (57,3 мол) 20% водного раствора аммиака перемешивают в автоклаве при 90—96° и давлении водорода 15 атм. За 5 часов поглощается 0,1 кг (50 мол) водорода. По окончании гидрирования массу охлаждают до 50°, катализатор отделяют, раствор II охлаждают до 20—25° и прибавляют в течение часа 2,5 кг (57,5 мол) 92% едкого натра, поддерживая температуру не выше 30°. Размешивают еще 30 минут, отстаивают в течение 1 часа, после чего отделяют верхний слой — сырой II — от нижнего слоя водно-щелочного раствора. Верхний слой сушат твердым едким кали (~300 г на 1 кг сырого II) при перемешивании в течение 2 часов и фракционируют в вакууме. Получают 5,96 кг (92% на VI) 96—97% II, т. кип. 85—90° (20 мм). Восстановительное аминирование VI можно проводить также в среде *н*-бутилового спирта.

4. 2, 4-Дихлор-5-нитробензойная кислота (X). 9 кг (47 мол) IX, 35,35 кг 92% серной кислоты и 16,54 кг 20% олеума нагревают 1½ часа при 92—93°. К полученному раствору прибавляют в течение 2½ часов смесь 5,64 кг 92% серной кислоты, 2,64 кг 20% олеума и 2,97 кг азотной кислоты (*d* 1,5) при температуре не выше 25°. Затем массу нагревают до 90°, охлаждают до 70° и выливают в 115 л воды. Кислоту X отфильтровывают, промывают 15 л воды, суспендируют в 100 л воды и в кипящую суспензию вносят постепенно 4,8 кг углекислого кальция. Раствор обесцвечивают 0,4 кг угля, фильтруют, осадок на фильтре промывают горячей водой. Объединенные водные растворы охлаждают, выпавшую кальциевую соль X отфильтровывают, растворяют в 100 л горячей воды и водный раствор подкисляют по конго соляной кислотой (~3,4 кг). X фильтруют, промывают водой и сушат. Получают 6,7 кг (60,7% на IX) X, т. пл. 158—160°.

5. 4′-Метокси-4-нитро-5-хлордифениламин-2-карбоновая кислота (XII). 11,3 кг (49 мол) X, 6 кг (54 мол) XI, 8,5 кг безводного поташа, 4 кг безводного ацетата натрия, 56 л бутилового спирта и 35 г медного катализатора (получен обработкой водного раствора сернокислой меди цинковой пылью) нагревают 4 часа при 106—108°. Затем с паром отгоняют бутиловый спирт, а выпавшую калиевую соль XII отсасывают, промывают 6 л воды и 5 л этанола. Влажную соль растворяют в горячей воде (1 : 18), водный раствор фильтруют и подкисляют соляной кислотой (~2,2 л). Выпавшую XII отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 8,75 кг (57%) XII, т. пл. 214—215°.

6. 2-Метокси-7-нитро-6, 9-дихлоракридин (I). Смесь 2 кг (6,2 мол) XII, 6,76 кг (43,6 мол) хлорокиси фосфора, 16,8 кг дихлорэтана постепенно, в течение 2½ часов, нагревают до кипения и кипятят 2 часа.

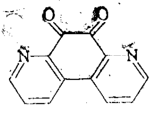
Затем в вакууме (100 мм) отгоняют дихлорэтан и избыток хлорокиси фосфора, остаток выливают на 25 кг льда, обрабатывают 20—25 л 10% водного аммиака и перемешивают 2 часа. Осадок I отсасывают, промывают 1% раствором аммиака (~5 л) и водой (3 л). Получают 1,83 кг (90% на XII) I, т. пл. 206—208°.

7. **2-Метокси-6-хлор-7-нитро-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутил)-аминоакридин (III).** 1,7 кг (5,26 мол) I и 3,4 кг фенола нагревают при 100° 40 минут, затем прибавляют 0,92 кг (5,82 мол) II. Продолжают нагревание при 97—98° 4 часа и выливают в горячем состоянии в 25,5 л 10% раствора едкого натра. Выделившийся III промывают 10 л 2% раствора едкого натра, а затем теплой водой. Промытый III кипятят с 7 л ацетона при перемешивании 30 минут и фильтруют в горячем состоянии от нерастворившегося осадка — замещенного акридина, промывают ацетоном и ацетоновый раствор III охлаждают до 0°. III отфильтровывают и промывают ацетоном. Получают 1,145 кг (49% на I) III, т. пл. 112—114°. Ацетоновые маточники подкисляют соляной кислотой и оставляют стоять 4—5 дней. Выпадает гидрохлорид III, который растворяют в воде (1 : 20). Раствор фильтруют и медленно при охлаждении до 5—10° и быстром перемешивании прибавляют к 10% раствору едкого натра. Выпавший III промывают водой и перекристаллизовывают из ацетона в соотношении 1 : 3. Получают 0,238 кг III, т. пл. 109—111°. После перекристаллизации из ацетона т. пл. 112—114°.

8. **Дигидрохлорид 2-метокси-6-хлор-7-амино-9 (α-метил-δ-диэтиламинобутиламино-акридина) [V].** а) Каталитическое восстановление. Смесь 0,6 кг III, 0,12 кг никеля Ренея и 2,4 л безводного спирта гидрируют при 26—28° и давлении водорода 7—10 атм. в течение 6—8 часов. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, реакционную массу охлаждают до 4—5° и подкисляют 30% спиртовым раствором хлористого водорода по конго. Выделившийся дигидрохлорид V промывают безводным ацетоном. Получают 514—534 г (78,9—81,8% на III) V. б) Восстановление хлористым оловом. Смесь 0,93 кг III, 7,25 л соляной кислоты, 3,72 л этилового спирта и 3,7 кг двухлористого олова кипятят 2 часа. Осадок через 6 часов отфильтровывают, промывают 1 л спирта и сушат при 60°. Получают 1,2 кг комплексной соли, растворяют в 14 л горячей воды и при размешивании прибавляют 5,7 л 10% раствора едкого натра. Выпавший IV отделяют и промывают водой, получают 0,89 кг IV. Последний растворяют в 3,56 л ацетона при кипении, фильтруют и при 2—3° прибавляют 2—3 л смеси ацетона с соляной кислотой (9 : 1). Получают 0,651 г (54%) V.

ФЕНТРОЛИН

4, 7-Фенантролин-5, 6-хинон.



$C_{12}H_6N_2O_2$ *М. в. 210,2*

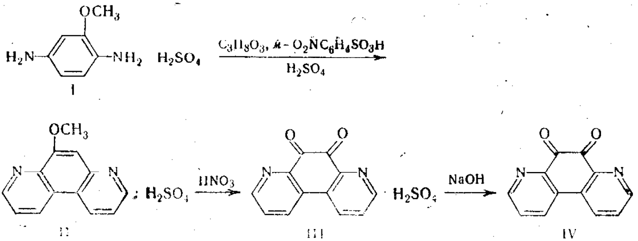
Синоним: энтобекс.

Желто-бурый мелкокристаллический порошок, практически не растворим в воде, метиловом и этиловом спиртах, т. пл. 306—307° (разл.).

Фентролин эффективен при ряде протозойных инфекций, применяется для лечения острой и хронической амебной дизентерии, трихомонадных заболеваний кишечника и лямблиоза.

Выпускается в таблетках по 0,01, 0,025 и 0,05 г (список Б).

Фентролин (IV) может быть получен, исходя из 6-амино-8-метоксихинолина, *о*-метокси-*м*-нитроамина или метокси-*п*-фенилендиамина [1—3]. Наиболее удобным является следующий метод. Взаимодействием сульфата метокси-*п*-фенилендиамина (I) с глицерином и *м*-нитробензолсульфокислотой получают сульфат 6-метокси-4, 7-фенантролина (II) [4]. II окисляют дымящей азотной кислотой в серной кислоте и образовавшийся сульфат 4, 7-фенантролин-5, 6-хинона (III) обработкой щелочью переводят в IV [3].



1. ***м*-Нитробензолсульфокислота.** К 10,8 кг (27,2 мол) 20% олеума при перемешивании прибавляют 2,21 кг (18 мол) нитробензола в течение 30—40 минут при 45—50°. Смесь нагревают до 120° и оставляют на 1 час. Сульфирование считают законченным, если проба полностью растворяется в воде и не имеет запаха нитробензола. Получают 13 кг раствора *м*-нитробензолсульфокислоты, который применяют на следующей стадии.

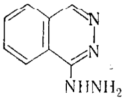
2. **Сульфат 6-метокси-4,7-фенантролина (II).** К 6,95 л воды постепенно при 20—30° прибавляют 9,21 кг (12,7 мол) 28% нитробензолсульфокислоты, затем загружают 4,17 кг (55,4 мол) 98% глицерина, 1,16 кг (6,14 мол) 90% I и 3,45 кг (34,5 мол) 96% серной кислоты. Реакционную массу кипятят 6 часов, охлаждают до 20° и выливают в 48 л воды. К раствору постепенно при 20° прибавляют 20,3 кг 42% раствора едкого натра до pH 9,0—10,0 и экстрагируют хлороформом (2×7 л). Хлороформный экстракт упаривают, остаток растворяют в 6 л спирта и выделяют II, прибавляя в течение 2 часов при 20—25° и перемешивании 1,213 кг (12,1 мол) 96% серной кислоты. II отфильтровывают и промывают спиртом (0,5 л). Получают 1,9 кг (76,2%) II.

3. **4, 7-Фенантролин-5, 6-хинон (IV).** К смеси 4,34 кг (43,3 мол) 96% серной кислоты и 1,015 кг (2,5 мол) II при 120° за 2 часа прибавляют 1,78 кг (29,2 мол) 98% азотной кислоты, а затем массу кипятят еще 6 часов. Полученный раствор охлаждают до 20°, выливают в 18 л воды (2°), нейтрализуют 25,85 кг (103,5 мол) 16% раствора едкого натра до pH 4,5—5,0 и перемешивают 2 часа. Осадок отфильтровывают и промывают дистиллированной водой (5×1 л). Получают 0,39 кг (73,3%) IV.

XI. ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

АПРЕССИН *

Гидрохлорид 1-гидразинофталазина.



$C_8H_8N_4 \cdot HCl$ М. в. 196,64

Синонимы: гидралазин, апресолин.

Белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде, плохо — в спирте, практически не растворим в эфире.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 103).

Апрессин вызывает стойкое снижение артериального давления; применяется при различных формах гипертонической болезни, в том числе при злокачественной гипертонии, эклампсии. Лечение часто проводят в комбинации с ганглиоблокирующими средствами и с резерпином.

Выпускается в дражированных таблетках по 0,01 и 0,025 г (список Б).

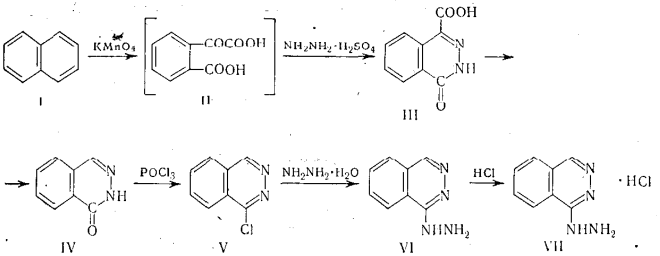
Синтез апрессина (VII) осуществляют из нафталина (I), который окисляют марганцовокислым калием до фталоновой кислоты (II). II при взаимодействии с гидразином образует фталазонкарбоновую кислоту (III). Декарбоксилированием III получают фталазон (IV), который с хлорокисью фосфора превращают в 1-хлорфталазин (V). Последний при обработке гидразингидратом образует 1-гидразинофталазин (VI), из которого получают гидрохлорид (VII).

Другой способ получения полупродукта синтеза апрессина — фталазона (IV) — состоит в восстановлении фталимида во фталид, бромировании последнего и гидролизе бромфталида [1].

Образующийся при этом *о*-карбоксибензальдегид подвергается конденсации с гидразином, превращаясь в IV. VII может быть также получен из 1-меркаптофталазина.

1. 1-Фталазон-4-карбоновая кислота (III). К смеси 9,3 л воды, 0,6 кг (4,6 мол) нафталина (I) и 0,318 кг поташа приливают в течение 1 часа при 96—98° горячий раствор (70—80°) 3,97 кг (25,1 мол) марганцовокислого калия, растворенного в 39 л воды, и кипятят 2—2½ часа до полного обесцвечивания реакционной массы. Выдерживают при кипении 1 час, затем охлаждают до 20°, отфильтровывают двуокись марганца и осадок промывают 1 л воды. К фильтрату прибавляют 0,73 кг (5,6 мол)

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Т. П. Сычевой.



гидразинсульфата и нагревают с обратным холодильником 2 часа при 96—98°. Затем раствор охлаждают и прибавляют 1,875 л концентрированной соляной кислоты. Выделившийся III отфильтровывают, промывают 1 л холодной воды, отжимают и сушат при 105—110°. Получают 0,63 кг (76%) III, т. разл. 226—228°.

2. Фталазон (IV). Смесь 3,44 кг дифенилоксида и 0,4 кг вазелинового масла нагревают до расплавления дифенилоксида (35—40°) и при перемешивании прибавляют 1,26 кг (6,6 мол) III. Смесь нагревают до 210°, при этом III переходит в раствор. При температуре 210—220° оставляют на 1 час до прекращения выделения углекислого газа. Реакционную массу охлаждают до 50°, выделившийся осадок IV отфильтровывают, дважды промывают по 0,6 л бензина и сушат при 100—105°. Получают 0,939 кг IV, т. пл. в пределах 182—188° (96,5% на III и 69% на I).

В случае, если полученный после декарбоксилирования IV имеет т. пл. ниже 180°, его промывают 10% раствором соды, затем холодной водой и сушат при 100—105°.

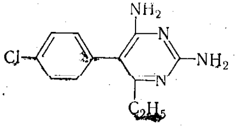
3. 1-Хлорфталазин (V). Смесь 2,48 кг (16,2 мол) хлорокиси фосфора и 0,939 кг (6,4 мол) IV нагревают до 95—98°; при этом IV растворяется и реакционная масса приобретает кашеобразную консистенцию. Выдерживают при 95—98° в течение 1 часа, охлаждают до 10° и небольшими порциями переносят массу в смесь 13 л воды с 5,4 кг измельченного льда при температуре 6—10°. Нерастворившиеся примеси отфильтровывают, фильтрат охлаждают до 0—(—5°) и прибавляют ~8 л 20% раствора едкого натра до исчезновения кислой реакции по конго, поддерживая при этом температуру не выше 10°. После получасовой выдержки и при отсутствии кислой реакции отфильтровывают V, промывают 0,9 л холодной воды, тщательно отжимают и сушат в вакууме при 20°. Получают 0,916 кг (86%) V, т. пл. 109—110°.

4. 1-Гидразинофталазин (VI). К смеси 0,45 л спирта и 0,45 кг (9,2 мол) гидразингидрата при перемешивании в течение 30 минут одновременно прибавляют 0,47 кг (2,8 мол) II и раствор 50 г едкого натра в 440 мл спирта. Так как реакция экзотермична, температуру поддерживают в интервале 30—40°. Оставляют при комнатной температуре на 1 час, затем кипятят полчаса и реакционную массу фильтруют в горячем состоянии для отделения побочного продукта (дифталазингидразина). Фильтрат охлаждают до 0°, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 100 мл холодного спирта, тщательно отжимают и без высушивания используют на следующей стадии. Получают 0,432 кг сырого, хорошо отжатого VI.

5. Гидрохлорид 1-гидразинофталазина (VII). Смесь 3,45 л 2 н. соляной кислоты и 0,432 кг VI от предыдущей стадии нагревают до 96—98°, при этом VI переходит в раствор. Прибавляют 80 г угля, кипятят 15 минут и фильтруют в горячем состоянии. Фильтрат охлаждают до 2—5°, выделившийся VII отфильтровывают, промывают 60 мл ледяной воды, 80 мл охлажденного спирта и сушат при 90—100°. Получают 0,346 кг (53,4% на VI, 36,7% на IV) VII.

ХЛОРИДИН

2, 4-Диамино-5-(*п*-хлорфенил)-6-этилпиримидин.



$C_{12}H_{13}ClN_4$ М. в. 248,71

Синонимы: пириметамин, дараприм.

Белый или белый со слегка сероватым оттенком кристаллический порошок, в воде практически не растворим, мало растворим в щелочах, эфире, спирте, растворим в горячей концентрированной соляной кислоте и в горячем хлороформе, т. пл. 236—241° (в пределах 2°).

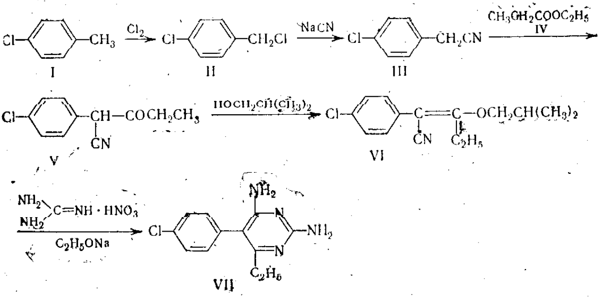
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 290-62 (1963, сб. 1, стр. 63).

Хлоридин является лечебным и профилактическим противомалярийным препаратом, действующим в основном на бесполые формы возбудителя малярии — шизонтов. Высокоактивен при тропической малярии. Применяется также при лечении токсоплазмоза.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,01 и 0,025 г (список Б).

Известно несколько способов получения хлоридина. Один из вариантов предусматривает синтез хлоридина путем взаимодействия β-этил-β-изобутокси-*α*-(*п*-хлорфенил)-акрилонитрила с гуанидином [1, 2]. По другому варианту хлоридин получают по схеме: α-(*п*-хлорфенил)-*α*-пропионилацетонитрил превращают через иминоэфир в этиловый эфир α-(*п*-хлорфенил)-α-пропионилуксусной кислоты, который при конденсации с гуанидинсульфатом образует 2-амино-4-окси-5-(*п*-хлорфенил)-6-этилпиримидин. При действии на последний хлорокиси фосфора получают 2-амино-4-хлор-5-(*п*-хлорфенил)-6-этилпиримидин, который с аммиаком дает хлоридин [3]. Описан также путь получения хлоридина, исходя из анила α-пропионил-α-(*п*-хлорфенил)-ацетонитрила [4].

Наиболее рациональным является первый вариант. Синтез хлоридина по этому методу осуществляется следующим образом [5, 6]. *п*-Хлортолуол (I) хлорированием превращают в *п*-хлорбензилхлорид (II), при дальнейшей реакции II с цианистым натрием образуется *п*-хлорбензилцианид (III). Взаимодействием III с этиловым эфиром пропионовой кислоты (IV) в присутствии этилата натрия получают α-пропионил-α-(*п*-хлорфенил)-ацетонитрил (V), который при алкилировании изобутиловым спиртом в присутствии *п*-толуолсульфокислоты или сульфосалициловой кислоты дает β-этил-β-изобутокси-α-(*п*-хлорфенил)-акрилонитрил (VI) [5, 7]. При конденсации VI с гуанидином образуется 2,4-диамино-5-(*п*-хлорфенил)-6-этилпиримидин — хлоридин (VII).



1. *п*-Хлорбензилхлорид (II). В 1 кг (7,55 мол) 95,5% I при кипении пропускают ток хлора. Реакция хлорирования катализируется или путем внесения в массу 1% перекиси бензоила, или освещением кварцевой лампой. Хлор пропускают 4—5 часов до достижения т. кип. массы 189—199°. По окончании хлорирования реакционную массу перегоняют в вакууме. Получают 0,144 кг I, т. кип. до 110° (24 мм) и 0,864 кг (78,5% на вошедший в реакцию I) 95% II, т. кип. 110—114° (24 мм).

2. *п*-Хлорбензилцианид (III). К раствору 0,5 кг (9 мол) 88% цианистого натрия в 0,45 л воды при 60—70° и перемешивании прибавляют в течение 30 минут раствор 1,21 кг (7,15 мол) 95% II в 1,2 л спирта. Реакционную массу кипятят при перемешивании $4^1/_2$ часа, после чего отгоняют спирт ($\approx$1,15 л). К охлажденному до 25° остатку добавляют 2 л воды, перемешивают, органический слой отделяют, а водный экстрагируют дихлорэтаном (3×0,5 л). Экстракты присоединяют к маслу, сушат сульфатом натрия, дихлорэтан отгоняют в вакууме (100 мм) и вещество перегоняют. Получают 0,84 кг (74%) 95,3% III, т. кип. 139—143° (13 мм), т. пл. 29—30°.

3. α-Пропионил-α-(*п*-хлорфенил)-ацетонитрил (V). К суспензии 144,5 г (6,28 мол) распыленного металлического натрия в 4,3 л безводного толуола прибавляют при перемешивании и температуре 75° 289 г (6,28 мол) безводного спирта, после чего нагревают еще 6 часов при 80—85°. К полученному алкоголяту натрия прибавляют при 2—4° смесь 1 кг (6,28 мол) 95,3% III и 0,67 кг (6,28 мол) 96% IV. Затем массу кипятят 1 час и отгоняют в вакууме толуол со спиртом. Остаток перемешивают при 10° с 4,5 л воды и 2,5 л дихлорэтана до полного растворения. Раствор фильтруют, дихлорэтановый слой отделяют от водного, последний экстрагируют дихлорэтаном (2×1 л). Дихлорэтановые экстракты, содержащие непрореагировавший III, промывают 0,7 л воды (которую присоединяют к водному слою), сушат сульфатом натрия, упаривают, остаток перегоняют в вакууме, собирая при 13 мм фракцию 138—143°. Возвращают 0,091 кг 86% III.

Водный слой подкисляют 15% раствором серной кислоты (~1,6 л) до pH 5,0—6,0, масляный слой V отделяют, водный — экстрагируют дихлорэтаном (3×1 л). Дихлорэтановые экстракты соединяют с основным продуктом, промывают 1 л 7% раствора бикарбоната натрия до pH 7,5, затем водой (2×1 л) до pH 7,0 и сушат сульфатом натрия. Дихлорэтан отгоняют в вакууме, остаток при стоянии кристаллизуется. Получают 0,93 кг (70% на вошедший в реакцию III) 90,1% V, т. пл. 50°.

4. **β-Этил-β-изобутокси-α-(*п*-хлорфенил)-акрилонитрил (VI).** Смесь 0,91 кг (3,96 мол) 90,1% V, 0,42 кг изобутилового спирта, 5 л безводного толуола и 0,15 кг сульфосалициловой кислоты кипятят 40 часов в приборе с насадкой Дина и Старка для отделения воды. Охлаждают до 10° и отфильтровывают сульфосалициловую кислоту. Толуольный раствор промывают 3 раза 1 н. раствором едкого натра (1,25; 0,5 и 0,25 л) до pH 10,0—11,0, а затем водой (5×1 л) до pH 7,0—8,0 и сушат сульфатом натрия. Толуол отгоняют в вакууме, остаток — 0,75 кг 92,8% VI — применяют без дополнительной очистки на следующей стадии синтеза.

Щелочные и водные экстракты, содержащие не вошедший в реакцию V, подкисляют 15% раствором серной кислоты до pH 5,0—6,0 и дальше поступают так же, как описано ранее при выделении V. Получают 0,275 кг 90% VI, пригодного для использования.

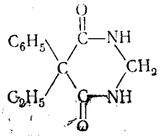
Выход VI на вошедший в реакцию V составляет 95%.

5. **2,4-Диамино-5-(п-хлорфенил)-6-этилпиримидин (VII).** К этилату натрия, полученному из 67 г (2,9 мол) металлического натрия и 5 л безводного этанола, прибавляют при перемешивании 355 г (2,9 мол) нитрата гуанидина и 750 г (2,64 мол) 92,7% VI. Реакционную массу кипятят 18 часов, отгоняют 4,5 л спирта, охлаждают до 10—15° и при этой температуре выдерживают 3 часа. Выпавший VII отфильтровывают, промывают при размешивании смесью эфира и дистиллированной воды (0,5 : 0,5 л) и сушат. Получают 540 г VII, который перекристаллизовывают из этилового спирта (1 : 28) с 30 г угля. Выход VII 450 г.

Из спиртового раствора выделяют после дополнительной кристаллизации 35 г VII. Общий выход 485 г (74% на VI) VII, т. пл. 238—239°.

ГЕКСАМИДИН *

5-Фенил-5-этил-4, 6-диоксогексагидропиримидин.



$C_{12}H_{14}N_2O_2$ М. в.218,26

Синонимы: примидон, майсолин.

Белый кристаллический порошок, без запаха, практически не растворим в воде, эфире и бензоле, мало растворим в спирте и ацетоне, т. пл. 280—284°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 354).

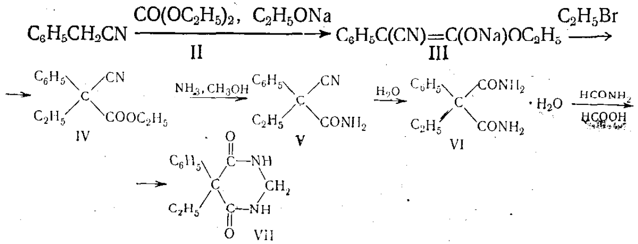
Гексамидин оказывает противосудорожное действие, в отличие от люминала не вызывая выраженного снотворного эффекта. Применяется для лечения эпилепсии.

Выпускают в порошке и таблетках по 0,125 и 0,25 г (список Б).

Впервые синтез гексамидина (VII) был осуществлен из диэтилового эфира фенилэтилмалоновой кислоты [1, 2]. Омылением эфира едким кали получали калиевую соль фенилэтилмалоновой кислоты, из которой

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Р. Г. Глушкова.

выделяли фенилэтилмалоновую кислоту. С помощью пятихлористого фосфора последнюю превращали в хлорангидрид, который с водным раствором аммиака давал гидрат диамида фенилэтилмалоновой кислоты (VI). Циклизация VI в гексамидин (VII) осуществлялась нагреванием VI с формамидом. Более простым является способ, основанный на применении фенилэтилциануксусного эфира (IV), легко получающегося из цианистого бензила (I) конденсацией с угольным эфиром (II) и последующим этилированием продукта конденсации бромистым этилом [3—5]. VI в этом случае получают амидированием IV аммиаком и превращением образующегося при этом моноамида фенилэтилциануксусной кислоты (V) по Михаэлсу в VI [6]. При циклизации VI с формамидом или муравьиной кислотой образуется VII [7—9]. Преимуществом этого варианта синтеза является доступность исходных продуктов: цианистого бензила и угольного эфира.



1. Натриевое производное этилового эфира фенилциануксусной кислоты (III). К этилату натрия, приготовленному из 1,15 кг натрия и 3,5 л абсолютного спирта в толуоле, прибавляют 11,55 л безводного толуола, 6,5 кг (55,01 мол) II и 5,86 кг (в пересчете на 100%; 50 мол) I. Температура в массе повышается за счет экзотермического эффекта реакции до 35—40°. Реакционную смесь нагревают до кипения и отгоняют в виде азеотропа с толуолом образующийся во время реакции спирт. Процесс продолжают до отсутствия в погоне спирта (3½—4 часа), отогнавшуюся смесь спирта с толуолом (~10,5 л) используют в последующих загрузках при получении этилата натрия. Затем отгоняют толуол (~15 л), остаток охлаждают до 20° и передают на следующую операцию для этилирования.

2. Этиловый эфир фенилэтилциануксусной кислоты (IV). К реакционной массе, полученной от предыдущей операции, прибавляют при перемешивании 12,7 л безводного этилового спирта и через 15—20 минут 6 кг (55 мол) бромистого этила. Смесь в течение часа нагревают до 40° и оставляют при этой температуре на 2 часа, затем в течение часа поднимают температуру до 60° и дополнительно выдерживают в течение 1 часа, после чего кипятят 1½ часа. Избыток бромистого этила со спиртом отгоняют при 100° в массе в течение 1½—2 часов, остатки спирта отгоняют в вакууме (300—400 мм). Затем массу охлаждают до 20—25°, прибавляют 8,5 л воды, размешивают до растворения образовавшегося бромистого натрия и нейтрализуют соляной кислотой (~2—2,5 л) до pH 6,5—7,0. После отстаивания в течение 8—10 часов верхний слой IV отделяют (9,5 кг), высушивают в течение 3—4 часов с сульфатом натрия и перегоняют при 12—17 мм. Основную фракцию собирают при 148—152°. Первую фракцию от нескольких загрузок дополнительно разгоняют. Всего получают 9,15 кг (84%) IV, n^{20}_D 1,4960.

3. Амид фенилэтилциануксусной кислоты (V). Через раствор 6 кг (27,6 мол) IV в 12 л безводного (влаги $\angle 1\%$) метанола медленно пропускают сухой аммиак так, чтобы температура не поднималась выше 20—25° и давление не превышало 0,5 атм. Всего расходуется около 7—7,5 кг аммиака. Процесс длится 24 часа. Затем давление снижают до атмосферного и струей воздуха в течение 2—3 часов удаляют из реакционной массы избыток аммиака. Метиловый спирт отгоняют (под конец в вакууме). Образовавшуюся кристаллическую массу фильтруют, отжимают из маточного раствора и направляют на следующую стадию. Из маточного раствора после отгонки спирта выделяют дополнительное количество V. Общий выход 5 кг (96%) V, т. пл. от 116,5 до 120°.

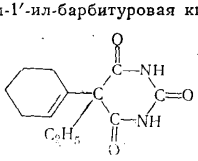
4. Гидрат диамида фенилэтилмалоновой кислоты (VI). Смесь 5 кг (26,6 мол) V и 8,1 кг 92,5—93,5% серной кислоты нагревают 4 часа при 100—105°, затем охлаждают до 40—50° и выливают на 25 кг льда. При температуре не выше 10° массу перемешивают 5—6 часов. Выделившийся VI отсасывают, промывают от сульфатов 10% раствором соды, а затем охлажденной водой, сушат при 60°. Получают 5,4 кг (80,5%) VI, т. пл. 114—118°.

5. 5-Фенил-5-этил-4, 6-диоксогексагидропиримидин (VII). а) Конденсация с формамидом. Смесь 8,4 кг формамида и 7,5 кг (31,5 мол) 87% VI нагревают до 190° и через 30 минут добавляют в течение 45—60 минут еще 8,4 кг формамида, нагретого предварительно до 90—110°. Температура реакционной массы при этом не должна быть ниже 190°. Нагревают 6 часов при 200—203°, охлаждают до 100—120° и добавляют 16—17 л воды. Перемешивают 15—20 минут при 100° и фильтруют. Подобную операцию промывки повторяют еще 2—3 раза, добавляя каждый раз 10—12 л воды. (Из промывных вод при стоянии в течение 3—4 дней выкристаллизовывается не вошедший в реакцию VI.) Осадок VII (5,4 кг) перекристаллизовывают из изопропанола (1 : 25) с добавкой угля. Получают 3,2 кг VII. Из спиртового маточного раствора, а также при экстракции отходов угля изопропанолом дополнительно получают 0,9 кг VII. Общий выход VII 4,1 кг (60%).

б) Конденсация с муравьиной кислотой. Смесь 2,8 кг (281 мол) 87% муравьиной кислоты и 3,9 кг (170 мол) 89% VI нагревают 5 часов до 190—205° и оставляют при этой температуре на 30 минут. Во время нагревания и выдержки из реакционной массы непрерывно отгоняется вода и часть муравьиной кислоты. Затем приливают постепенно еще 12 кг 87% муравьиной кислоты при 190—205°, выдерживают 30 минут при 200—205°, охлаждают до 170—180° и при перемешивании в течение $1^1/_2$ часов приливают 6 л воды. Нагревают до кипения, перемешивают 10—20 минут, VII отфильтровывают и промывают водой. Получают 2,6 кг VII, который перекристаллизовывают по описанному выше способу. Выход VII с учетом использования маточников и углей 2,29 кг (61,7%).

ЦИКЛОБАРБИТАЛ

5-Этил-5-циклогексен-1′-ил-барбитуровая кислота.



$C_{12}H_{16}N_2O_3$ М. в. 236,28

Синоним: фанодорм.

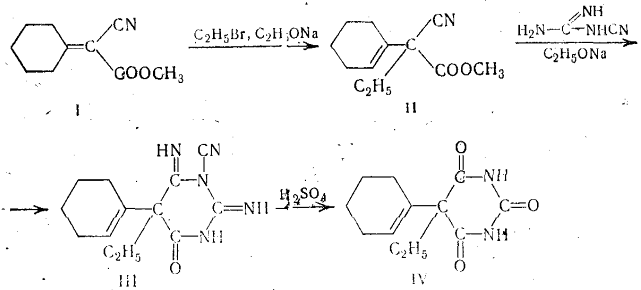
Белый кристаллический порошок, без запаха, слабо горького вкуса, практически не растворим в воде, растворим в спирте, эфире, хлороформе, т. пл. 171—175°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3221-64.

Циклобарбитал — снотворное и успокаивающее средство; применяется при бессоннице различного происхождения. В качестве успокаивающего средства назначается при состояниях возбуждения.

Выпускается в таблетках по 0,2 г (список Б).

Циклобарбитал (IV) может быть синтезирован различными путями [1, 2]. В промышленности его получают из метилового эфира циклогексалиденциануксусной кислоты (I). При взаимодействии I с бромистым этилом и этилатом натрия образуется α-этил-α-(циклогексен-1′-ил)-α-циануксусный эфир (II), который с дициандиамидом дает 5-этил-5-(циклогексен-1′-ил)-2, 6-диимино-1-цианбарбитуровую кислоту (III). Гидролизом III серной кислотой получают IV.



I II III IV

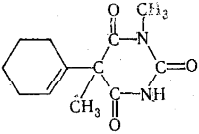
1. α-Этил-α-(циклогексен-1′-ил)-α-циануксусный эфир (II). Смесь 206 кг (1149 мол) I и 150 кг (1373 мол) бромистого этила нагревают до 25° и при этой температуре приливают в течение 9—10 часов раствор метилата натрия из 29,1 кг (1265 мол) натрия и 375 кг метанола. Смесь кипятят (67°) 2 часа. Метанол отгоняют, к остатку прибавляют 350 л воды и 1—1,5 кг серной кислоты, размешивают 30 минут и экстрагируют бензолом (350 кг). Бензольный слой промывают смесью 30 л воды с 1 кг серной кислоты, водой (2×30 л), затем 20% раствором бисульфита натрия (60 л) и вновь водой (2×30 л). Бензол отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. Получают 218 кг (90%) II, т. кип. 125—140° (10 мм).

2. 5-Этил-5-(циклогексен-1′-ил)-барбитуровая кислота (IV). К смеси метилата натрия, приготовленной из 9,9 кг (430,4 мол) натрия и 200 кг метанола, прибавляют 19,85 кг (236,3 мол) дициандиамида и 45,4 кг (219 мол) II и кипятят 12 часов, после чего отгоняют при температуре не выше 72° за 3—4 часа 125—130 кг метанола, остаток охлаждают до 20° и выливают в разбавленную серную кислоту (230 л воды и 115 кг серной кислоты моногидрата). Концентрация кислоты в реакционной массе должна быть 20—22%. Отгоняют метанол до тех пор, пока дистиллят будет иметь уд. в. 0,95 (отгоняется ~100 кг). Затем массу нагревают 12 часов при 95° и оставляют на 10—12 часов для самоохлаждения. Осадок отфильтровывают, промывают трихлорэтиленом

(70 кг), кипятят с 200 л воды, охлаждают и фильтруют. Полученный IV растворяют в 2 приема в 5000 л воды, обрабатывают углем, фильтруют и охлаждают. После фильтрации получают 42,5 кг (67,8%) IV, т. пл. 171—175°.

ГЕКСОБАРБИТАЛ

1,5-Диметил-5-(циклогексен-1'-ил)-барбитуровая кислота.



$C_{12}H_{16}N_2O_3$ М. в. 236,27

Синонимы: эвинан, энексималь, энималь.

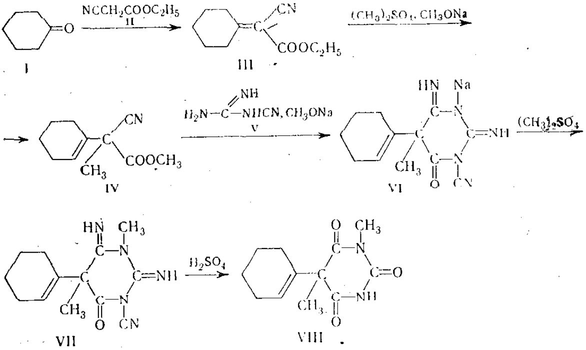
Белый кристаллический порошок, без вкуса и запаха, практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте и эфире, т. пл. 145—147°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 357).

Гексобарбитал — снотворное средство короткого действия, применяется при нарушении процесса засыпания, а также при преждевременном пробуждении.

Выпускается в таблетках по 0,25 г (список Б).

Синтез гексобарбитала осуществляется следующим образом. При реакции циклогексанона (I) с циануксусными эфирами (метиловым или этиловым) (II) в присутствии диэтиламина образуется циклогексилиденциануксусный эфир (III), который далее подвергается метилированию диметилсульфатом в присутствии алкоголятов натрия. Полученный метил-(циклогексен-1'-ил)-циануксусный эфир (IV) далее взаимодействием с дициандиамидом (V) и метилатом натрия превращается в нат-



риевую соль 5-метил-5-(циклогексен-1'-ил)-2, 6-диимино-3-цианпиримидина (VI). Последнюю метилируют и затем нагревают с серной кислотой, при этом получают 1,5-диметил-5-(циклогексен-1'-ил)-барбитуровую кислоту (VIII) — гексобарбитал [1—4].

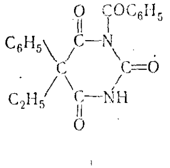
1. Циклогексилиденциануксусный эфир (III). К смеси 20 кг (177 мол) II и 18 кг (184 мол) I прибавляют при охлаждении (20°) и перемешивании 0,9 кг (12 мол) диэтиламина, перемешивают 4 часа при 20° и 4 часа при 70—80°, охлаждают до 25°, прибавляют 0,3 кг безводного сульфата натрия и перемешивают до полного растворения. Нижний водный слой сливают, верхний сушат 1 кг сульфата натрия и перегоняют. Получают 26,1 кг (76% на II, или 73,7% на I) III в виде бесцветной маслянистой жидкости, т. кип. 131—133° (10 мм).

2. α-(Циклогексен-1'-ил)-α-метил-α-циануксусный эфир (IV). К смеси 80,5 кг (449 мол) III и 114 кг (900 мол) диметилсульфата при температуре —3—5° прибавляют в течение 30 минут спиртовой раствор метилата натрия [из 20,7 кг (900 мол) металлического натрия и 241 кг метанола]. Температура постепенно повышается до 50°. Когда температура массы начинает падать, наружное охлаждение прекращают и массу нагревают при 50° в течение 10 часов. Метанол отгоняют в вакууме, к остатку прибавляют 150 кг ледяной воды, перемешивают, водный слой отделяют, органический — промывают водой до pH 7,0 и перегоняют в вакууме. Получают 70 кг IV, т. кип. 130° (10 мм) и 10 кг вышекипящей фракции — неметилированного III. После дополнительного метилирования получают еще 10 кг IV. Общий выход 80 кг (90%).

3. 1, 5-Диметил-5-(циклогексен-1'-ил)-барбитуровая кислота (VIII). Раствор метилата натрия [из 97 кг (421 мол) металлического натрия и 125 кг метанола], 32,5 кг (387 мол) V и 70 кг (362 мол) IV кипятят при перемешивании 3 часа. Затем смесь охлаждают до 25° и приливают тонкой струей 44 кг (349 мол) диметилсульфата. Температура повышается до 55°. После охлаждения до 30° прибавляют еще 44 кг (349 мол) диметилсульфата и кипятят 5 часов с одновременной отгонкой метанола. Отгоняется ~80 кг. Остаток смешивают с 250 л воды и 110 кг концентрированной серной кислоты и массу кипятят 3 часа. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают водой, трихлорэтиленом, кипятят с водой и центрифугируют. Вещество кристаллизуют из 3 частей 94% спирта с добавлением 2 кг угля. Выход VIII 57 кг (66,6% на IV, или 60% на III), т. пл. 145—147°.

БЕНЗОНАЛ

1-Бензоил-5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота.



$C_{19}H_{16}N_2O_4$ М. в. 336,34

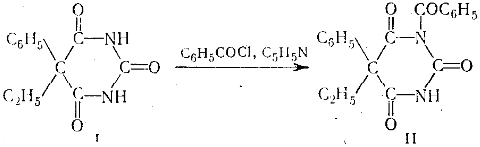
Белый кристаллический порошок, горького вкуса, без запаха, почти не растворим в воде, растворим в эфире и хлороформе, трудно — в спирте, т. пл. 134—137°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 123).

Бензонал — оригинальный отечественный препарат. Оказывает противосудорожное действие, не вызывая снотворного эффекта. Применяется для лечения эпилепсии.

Выпускается в таблетках по 0,1 г.

Бензонал можно получать взаимодействием бензоилхлорида с натриевой (калиевой) солью фенобарбитала или со свободным фенобарбиталом (I) в пиридиновом растворе [1].



I II

1. Бензоил-5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота (II). Смесь 10,05 кг (43 мол) 99,5% I, 3,4 кг (43 мол) пиридина и 6,05 кг (43 мол) 98% бензоилхлорида нагревают при 120—122° в течение 6 часов. Затем реакционную массу охлаждают до 60—65°, приливают при перемешивании 25 л безводного бензола и кипятят 15—20 минут. Массу охлаждают до 45—50° и фильтруют от не вошедшего в реакцию фенобарбитала и солянокислого пиридина. Фильтрат оставляют на 48 часов для кристаллизации. Выпавший II отфильтровывают, промывают 5 л бензола и сушат при температуре не выше 35° до постоянного веса.

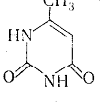
II в количестве 9,5—9,85 кг размешивают с 38,5 л холодной воды 10—15 минут, полученную суспензию фильтруют и промывают ледяной водой до отсутствия запаха пиридина. Получают 7,28 кг технического II, т. пл. 131—132°.

Для получения фармакопейного продукта препарат кристаллизуют из 6,55 л этилового спирта. Получают 5,2 кг кристаллизованного II. Из спиртовых маточных растворов дополнительно выделяют 0,6 кг фармакопейного II.

Общий выход II 5,8 кг (40%), т. пл. 134—137°.

МЕТИЛУРАЦИЛ *

2, 4-Диоксо-6-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидропиримидин.



$C_5H_6N_2O_2$ М. в. 126,12

Синоним: метацил.

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Р. Г. Глушкова.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса, трудно растворим в воде, спирте, эфире, бензоле и хлороформе.

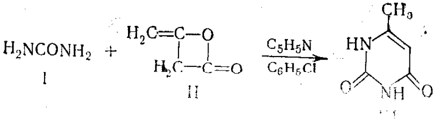
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3060-63.

Метилурацил стимулирует лейкопоэз. Применяется при лейкопениях, при вялозаживающих ожогах и ранах. Метилурацил является также исходным продуктом для получения препарата допан.

Выпускается в таблетках по 0,5 г и в виде 5—10% мази (список Б).

Известно получение 4-метилурацила (III) из ацетоуксусного эфира и мочевины [1]. Однако этот метод слишком сложен; он состоит из трех стадий, процесс длится 5—8 дней. Синтез III был осуществлен также из дикетена (II) путем его взаимодействия с мочевиной (I) в среде инертного растворителя, например диоксана [2—4]. Оказалось, что реакция в этом случае проходит только в совершенно сухом диоксане и выходы III не превышают 12%, причем III сильно загрязнен продуктами полимеризации.

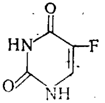
Хорошие выходы III (64—65%) достигаются при нагревании смеси эквимолекулярных количеств I и II в хлорбензоле в присутствии пиридина. Процесс осуществляется в одну стадию в течение 1 часа и продукт получается достаточно чистым [5, 6].



Смесь 31,6 г (0,526 мол) I, 50,1 г (0,548 мол) 92% II и 240 мл хлорбензола нагревают до 80° и прибавляют при энергичном перемешивании 2 мл пиридина. Через несколько минут начинается экзотермическая реакция. Температуру поддерживают в пределах 110—125°. Реакция заканчивается через 50 минут. К этому времени запах дикетена почти исчезает. Реакционную массу охлаждают, промывают сначала чистым хлорбензолом, затем 2 раза спиртом и, наконец, 4—5 раз водой и перекристаллизовывают из воды в присутствии животного угля. Получают 43 г (64,8%) III.

ФТОРУРАЦИЛ

5-Фторурацил.



$C_4H_3FN_2O_2$ М. в. 130,08

Синоним: флуорурацил.

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, мало растворим в воде и спирте, легко растворим в 0,1 н. растворе щелочи, т. пл. 282—284° (разл.).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ № 42 № 3440-66.

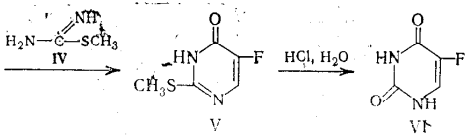
Фторурацил подавляет развитие некоторых новообразований у человека; применяется при неоперабельных формах рака желудочно-кишечного тракта, легкого, яичников.

Выпускается в ампулах по 5 мл 5% раствора натриевой соли фторурацила (список А).

Фторурацил получают конденсацией калий- или натрийформилфторуксусного эфира (III) с S-метилизотиомочевиной (IV) [1, 2]. Образующийся 2-метилтио-5-фторурацил (V) гидролизуют при кипячении с соляной кислотой в 5-фторурацил (VI).

Исходный III получают взаимодействием фторуксусного эфира (I) с этилформиатом (II) в присутствии этилата калия в среде эфира или этилата натрия в ксилоле [1, 2]. 5-Фторурацил синтезируют также из 2-фтор-3-оксиянтарной кислоты и IV [1]. Образующуюся при взаимодействии этих соединений 2-метилтио-5-фтороротовую кислоту гидролизуют и декарбоксилируют до 5-фторурацила (VI). При получении VI вместо IV использована и более доступная тиомочевина [3]. Однако выходы VI ниже, чем по первому методу [1, 2].

$$\underset{\text{I}}{CH_2FCOOC_2H_5} \xrightarrow[\text{II}]{HCOOC_2H_5,\ C_2H_5ONa} \underset{\text{III}}{NaOCH=CFCOOC_2H_5} \rightarrow$$



1. **Натрийформилфторуксусный эфир (III).** К 0,3 л ксилола, содержащего 0,173 кг (7,5 мол) распыленного металлического натрия, прибавляют при 45—50° в течение $2^1/_2$—3 часов с перемешиванием смесь 0,44 л безводного спирта и 0,2 л ксилола. Реакционную массу нагревают до 65—75°, перемешивают 3 часа при этой температуре и 1 час при 95—100°, затем охлаждают до 24—27°, прибавляют в течение $1^1/_2$ часов смесь 0,49 л (5 мол) I и 0,5 л (6 мол) 95% II и перемешивают 1 час при 24—27°. После выдержки реакционной массы 36—40 часов при 18—20° прибавляют 5 л метанола и раствор III используют при синтезе V.

Фторуксусный эфир (I) — сильнейший яд, работу с ним проводят в противокислотном костюме и противогазе, в резиновых перчатках и резиновом фартуке.

2. **2-Метилтио-5-фторурацил (V).** К метилату натрия, полученному из 69 г (3 мол) металлического натрия и 1,75 л метанола, прибавляют при 18—20° 0,55 кг (2 мол) сернокислой соли IV, перемешивают 15—20 минут и прибавляют при этой температуре метанольный раствор III, полученный на предыдущей стадии. Реакционную массу кипятят 2 часа, охлаждают до 40—45°, метанол и ксилол отгоняют в вакууме, к остатку прибавляют 5,5 л воды, нагретой до 40—45°, и перемешивают до полного растворения. Водный раствор пропускают через слой угля (2 см), уголь промывают теплой водой, водные растворы объединяют, подкисляют ~0,28 л концентрированной соляной кислоты до pH 4,0—5,0. После выдержки реакционной массы 10—12 часов при 10° осадок отфильтро-

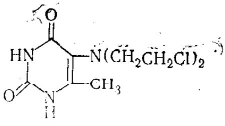
вывают, промывают охлажденной водой и высушивают. Выход V 0,4 кг (50% на I).

3. **5-Фторурацил (VI).** Смесь 0,631 кг 37% V, 3,8 л концентрированной соляной кислоты и 3,5 л воды кипятят 8 часов, охлаждают до 70°, пропускают через слой угля, уголь промывают 1,5 л воды, нагретой до 70—80°. Фильтрат вместе с промывной водой упаривают в вакууме досуха. Остаток перекристаллизовывают из воды, предварительно нагретой до 90—95°. Выход VI 0,195 кг (60% на V и 30% на I), т. пл. 282—284° (разл.).

При конденсации III с IV и омылении V выделяется метилмеркаптан, *являющийся сильным ядом. Его необходимо улавливать 10% раствором* щелочи и все процессы проводить в герметичной аппаратуре при хорошей вентиляции.

ДОПАН

4-Метил-5-[ди-(2′-хлорэтил)-амино]-урацил.



$C_9H_{13}Cl_2N_3O_2$ *М. в. 266,14*

Белый с желтовато-серым оттенком кристаллический порошок, мало растворим в спирте и ацетоне, практически не растворим в воде, бензоле и эфире, т. пл. 180—184°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 305-62 (1963, сб. 1, стр. 87).

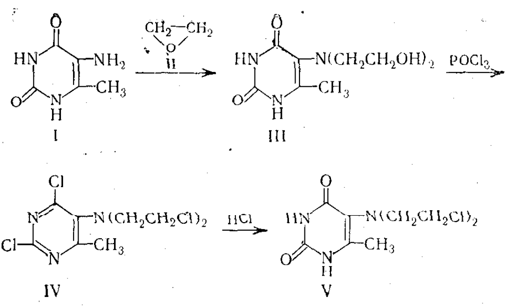
Допан — оригинальный отечественный противоопухолевый препарат, применяют внутрь при лимфогранулематозе и хроническом миелолейкозе [1].

Выпускается в таблетках по 0,002 г (список А).

Исходным веществом в синтезе допана является 4-метил-5-аминоурацил (I). При взаимодействии I с окисью этилена (II) получают 4-метил-5-ди-(2′-оксиэтил)-аминоурацил (III). Последний с хлорокисью фосфора образует 2, 6-дихлор-4-метил-5-[ди-(2-хлорэтиламино]-пиримидин (IV), который гидролизом с соляной кислотой превращают в 4-метил-5-[ди-(2′-хлорэтил)-амино]-урацил (V).

1. **4-Метил-5-ди-(2′-оксиэтил)-аминоурацил (III).** Смесь 50 г (0,354 мол) I и 500 мл воды нагревают при 100° и перемешивании до полного растворения I. В горячий раствор пропускают при 85—90° газообразную окись этилена (II) до насыщения. После выдержки в течение 2 часов при 85—90° охлаждают, фильтруют и упаривают. Остаток промывают небольшим количеством смеси метилового спирта и эфира (5 : 1) и перекристаллизовывают из спирта. Получают 60,75 г (75%) III, т. пл. 163—164°.

2. **2, 6-Дихлор-4-метил-5-[ди-(2′-хлорэтил)-амино]-пиримидин (IV).** Смесь 100 г (0,436 мол) III и 400 мл хлорокиси фосфора нагревают 2 часа при 100—105°, хлорокись фосфора отгоняют в вакууме и остаток выливают на лед. Осадок отфильтровывают, промывают водой и пере-



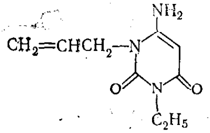
кристаллизовывают из этилового спирта. Получают 59,49 г (45%) IV, т. пл. 64—65°.

3. **4-Метил-5-[ди-(2′-хлорэтил)-амино]-урацил (V).** Смесь 20 г (0,065 мол) IV и 100 мл соляной кислоты (1,19) кипятят 50 минут, упаривают досуха, осадок промывают сначала бензолом, затем спиртом и перекристаллизовывают из спирта. Получают 15 г (85,5%) V.

При работе с V необходимо соблюдать большую осторожность и не допускать попадания допана в виде порошка или раствора на кожу и слизистые оболочки. В случае попадания V кожу следует обмыть спиртом, а затем водой с мылом. При попадании на слизистые оболочки глаза — промыть обильно водой.

АЛЛАЦИЛ

1-Аллил-3-этил-6-аминоурацил.



$C_9H_{13}N_3O_2$ М. в. 195,23

Синонимы: аминометрадин, миктин.

Белый мелкокристаллический порошок, без запаха, легко растворим в спирте, хлороформе, трудно — в воде и дихлорэтане, практически не растворим в бензоле и эфире, т. пл. 140—144° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 274-62 (1963, сб. 1, стр. 31).

Аллацил — активный диуретик; применяется внутрь как мочегонное средство при застойных явлениях в малом и большом круге кровообращения, связанных с сердечно-сосудистой недостаточностью.

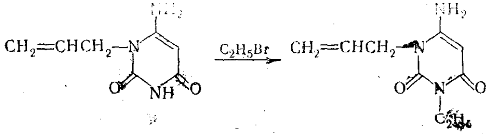
Выпускается в порошке и таблетках по 0,2 г (список Б).

Исходным веществом для синтеза аллацила является гидрохлорид аллиламина (I) [1]. При взаимодействии I и циановокислого натрия

в водной среде образуется аллилмочевина (II), которая в результате конденсации с циануксусной кислотой в присутствии уксусного ангидрида дает N-цианацетил-N-аллилмочевину (III), циклизующуюся с разбавленной щелочью в 1-аллил-6-аминоурацил (IV) [2]. Этилированием последнего бромистым этилом получают аллацил (V).

$$\underset{\text{I}}{CH_2=CHCH_2NH_2\cdot HCl} \xrightarrow{NaCNO} \underset{\text{II}}{CH_2=CHCH_2NHCONH_2} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{NCCH_2COOH} \underset{\text{III}}{NCCH_2CONHCONHCH_2CH=CH_2} \xrightarrow{NaOH}$$



IV V

1. **Аллилмочевина (II).** 2,5 кг водного раствора солянокислого аллиламина (I) (18,47%; 4,93 мол I) при перемешивании и температуре не выше 20° нейтрализуют содой до pH 5,6—6,0. К реакционной массе добавляют 0,367 кг (5,43 мол) 96,2% циановокислого натрия, в течение 1 часа повышают температуру до 60° и выдерживают 1 час. Горячий раствор обесцвечивают углем (25 г) и фильтруют. Получают 2 л водного раствора. Этот раствор упаривают в вакууме (10—15 мм) при 50—60° досуха. Из сухого остатка извлекают II кипящим метанолом (2,1 л). Метанольный экстракт, охлажденный до 20—25°, фильтруют от хлористого натрия, осадок промывают метанолом (2×25 л). Метанол отгоняют в вакууме. Получают 480 г 92% II.

2. **N-Цианацетил-N′-аллилмочевина (III).** К 152 мл водного раствора натриевой соли циануксусной кислоты (59,5 г; 0,5 мол цианацетата натрия) при перемешивании и температуре 25—30° прибавляют 50,9 мл (точно 26,95 г) 40% серной кислоты. Добавляют 51 г (0,5 мол) 98% II и раствор упаривают в вакууме с перемешиванием при 40—50°. Затем при температуре не выше 70° добавляют 125 мл уксусного ангидрида. Когда саморазогревание заканчивается, реакционную массу нагревают при 65—70° 2 часа. Затем отгоняют в вакууме при 65—70° смесь уксусной кислоты с избытком уксусного ангидрида, добавляют 200 мл воды и перемешивают 1 час. Выделившуюся III перекристаллизовывают из 600 мл воды с добавлением угля (3 г). Фильтрат охлаждают до 15° и III отфильтровывают. Получают 63,9 г (76,5%) III, т. пл. 141—143°.

3. **1-Аллил-6-аминоурацил (IV).** Растворяют 56,8 г III в 500 мл кипящей воды, после чего прибавляют 2% раствор едкого натра до pH 7,6—8,0, охлаждают до 15°, нейтрализуют разбавленной серной кислотой до pH 6,0. Осадок IV отфильтровывают и промывают 2 раза охлажденной до 15° водой. Получают 47,8 г (84%) IV, т. пл. 270—273°.

4. **1-Аллил-3-этил-6-аминоурацил (V).** 33,4 г (0,2 мол) IV и 143 мл (0,25 мол) 8% раствора едкого кали перемешивают до полного растворения IV, добавляют 250 мл этилового спирта и при 30—35° в течение 10—15 минут прибавляют 54,4 г (0,5 мол) бромистого этила, растворен-

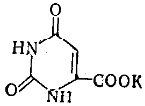
ного в 38 мл спирта. Температуру реакционной массы в течение 1 часа поднимают до 65—70° и оставляют на 5—6 часов.

При достижении pH 7,0 нагревание прекращают, раствор упаривают в вакууме при 60—65°, к остатку приливают 300 мл безводного дихлорэтана, нагревают до кипения и перемешивают 25—30 минут. Бромистый калий отфильтровывают и промывают 2—3 раза горячим дихлорэтаном. Дихлорэтановый экстракт упаривают в вакууме до $^2/_3$ первоначального объема и охлаждают. Осадок перекристаллизовывают из дихлорэтана (~190 мл) с добавкой угля (1 г). Получают 14,8 г (37,9%) V, т. пл. 142—144°.

Из маточного раствора после отгонки дихлорэтана и перекристаллизации остатка из дихлорэтана получают дополнительно 2%. Общий выход V около 39%.

ОРОТАТ КАЛИЯ *

Калиевая соль оротовой (урацилкарбоновой-6) кислоты.



$C_5H_3KN_2O_4$ М. в. 194,19

Синоним: диорон [1].

Белый кристаллический порошок, без запаха, плохо растворим в холодной воде, лучше — в горячей, не растворим в обычных органических растворителях, легко растворим в разбавленных растворах щелочей. При действии минеральных кислот оротат калия превращается в оротовую кислоту.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 3613-68; таблетки — МРТУ 42 3626-68.

Оротат калия применяется в комплексной терапии при заболеваниях печени и желчных путей, при инфаркте миокарда и хронической сердечной недостаточности.

Выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г.

Оротовая кислота входит в состав зарубежного препарата пуринора, который, кроме нее, содержит аденин, ксантин и гипоксантин [2].

В качестве исходных соединений в синтезе оротовой кислоты и ее солей применяются: 6-метилурацил [3], лимонная и аспарагиновая кислоты [4, 5], а также эфиры: дихлоруксусной [6], щавелевоуксусной [7], дихлорянтарной, ацетиленкарбоновой [8] кислот и эфир моноуреидомалеиновой кислоты [9]. Оротовая кислота была получена путем микробиологического воздействия на 6-азаурацил [10].

Предпочтительным является синтез оротовой кислоты и ее калиевой соли из моноэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты (III) [11]. Соединение III получают при взаимодействии диэтилоксалата и этилацетата в присутствии этилата натрия с последующим гидролизом одной эфирной группы. Далее III конденсируют с мочевиной, продукт конден-

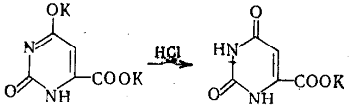
* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук К. А. Чхиквадзе.

сации IV циклизуют в присутствии едкого кали и монокалиевую соль оротовой кислоты (VI) выделяют подкислением щелочных растворов до pH 5,0—6,0.

$$CH_3COOC_2H_5 \xrightarrow[C_2H_5ONa]{H_5C_2OOCCOOC_2H_5} \underset{I}{H_5C_2OOCCH = C(ONa)COOC_2H_5} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{NaOH} \underset{II}{H_5C_2OOCCH = C(ONa)COONa} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{III}{H_5C_2OOCCH = C(OH)COOH} \rightarrow$$

$$\xrightarrow{NH_2CONH_2} \underset{IV}{NH_2CONHC(COOH) = CHCOOC_2H_5} \xrightarrow[H_2O]{KOH}$$



V VI

1. **Моноэтиловый эфир ураминомалеиновой кислоты (IV).** К смеси 2,92 кг (20 мол) диэтилоксалата и 1,936 кг (22 мол) этилацетата при перемешивании прибавляют 7,391 кг спиртового раствора, 1,496 кг (22 мол) этилата натрия и через 3 часа перемешивания оставляют на 72 часа при температуре 20—25°. По мере образования натриевой соли диэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты (I) реакционная масса затвердевает. Затем к твердой массе прибавляют 12 л безводного спирта, нагревают при 60° до получения однородной суспензии, снижают температуру до 40° и в течение 30 минут при перемешивании прибавляют 16,07 л спиртового раствора едкого натра, содержащего 1,52 кг щелочи. Массу перемешивают $1^1/_2$ часа, затем снижают температуру до 20—25° и щелочной раствор II подкисляют 11,29 л 28,6% спиртового раствора серной кислоты до pH 2,0—3,0. Раствор серной кислоты прибавляют в течение 30 минут и после этого через 10 минут к смеси, содержащей III, при перемешивании добавляют 2,88 кг мочевины. При 20—25° оставляют на 48—72 часа, периодически перемешивая реакционную массу. Выпавший в осадок IV отфильтровывают, промывают холодной водой и, определив в полученной пасте содержание влаги, подвергают циклизации в водно-щелочной среде.

2. **Оротат калия (VI).** 12,02 кг сырой пасты моноэтилового эфира ураминомалеиновой кислоты суспендируют в 36 л воды и при перемешивании и температуре не выше 30° прибавляют 6 л водного раствора едкого кали, содержащего 2,12 кг щелочи. Осадок быстро растворяется, раствор светло-желтого цвета, pH 12,0—12,5. Через $2^1/_2$ часа раствор обрабатывают углем, отфильтровывают, уголь промывают холодной водой и из фильтрата, содержащего дикалиевую соль оротовой кислоты, выделяют оротат калия уксусной кислотой или 18% соляной кислотой до pH 5,0—6,0. Кристаллический VI отфильтровывают, промывают холодной водой и очищают перекристаллизацией из воды в отношении 1 : 80. Выход чистого VI 1,787 кг (46% на диэтилоксалат).

СПИРАЗИДИН *

Дихлорид N, N‴-ди-(β-хлорэтил)-N′, N‴-диспиротрипиперазиния.

$C_{10}H_{32}Cl_4N_4$ *М. в. 422,3*

Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, практически не растворим в спирте, хлороформе, ацетоне и эфире.

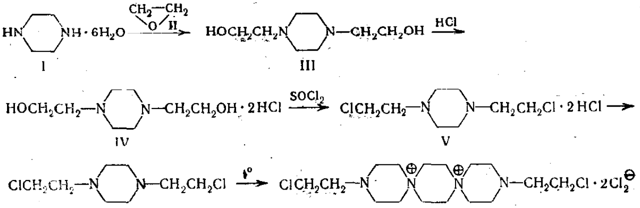
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3552-67.

Спиразидин — оригинальный отечественный противоопухолевый препарат, применяется внутривенно при раке гортани и легких, опухолях носоглотки, лимфогранулематозе [1].

Выпускается во флаконах по 0,03 г (список А).

Синтез спиразидина (VII) осуществляется в 3 стадии [2]. Гексагидрат пиперазина (I) с окисью этилена (II) в среде метанола превращают в 1,4-ди-(β-оксиэтил)-пиперазин (III), который переводят в дигидрохлорид (IV) и далее при действии тионилхлорида — в дигидрохлорид 1,4-ди-(β-хлорэтил)-пиперазина (V). Основание (VI) при нагревании в метаноле образует спиразидин (VII).

Спиразидин можно получать также из дихлорида незамещенного N′, N″-диспиротрипиперазиния, который образуется при димеризации 1-бензоил-4-(β-хлорэтил)-пиперазина в дихлорид N, N′, N″-дибензоил-N′, N″-диспиротрипиперазиния и омылении последнего. Дихлорид диспиротрипиперазиния дает с окисью этилена β-оксиэтилпроизводное, взаимодействие которого с тионилхлоридом приводит к VII. Этот путь синтеза одновременно служит доказательством спирановой структуры VII [3].



1. **Дигидрохлорид 1,4-ди-(β-оксиэтил)-пиперазина (IV).** 0,582 кг (29 мол) 97% I растворяют в 1,5 л метанола и при перемешивании в

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук М. И. Дороховой.

течение 2—3 часов при 20—30° приливают небольшими порциями в реакционную массу 0,34 л (0,3 кг; 6,8 мол) II, охлажденной до 0°. Реакционную массу оставляют при комнатной температуре на 16 часов. Затем прибавляют при 5—10° 0,9 л 25% метанольного раствора хлористого водорода до кислой реакции по конго и оставляют при 3—5° на 10—15 часов. Выделившийся осадок IV отфильтровывают, промывают 0,15 л охлажденного метанола и высушивают до постоянного веса при 100—120°. IV теряет при этой температуре 2 молекулы кристаллизационной воды. Получают 0,505 кг (98,5%) IV, т. пл. 198—201°.

Метанольный маточник упаривают, остаток разбавляют 200 мл метанола и охлаждают. Выпадает осадок IV, который отфильтровывают, промывают 0,1 л холодного метанола и сушат. Получают дополнительно 68,5 г IV, т. пл. 196—198°.

Общий выход IV 0,565 кг (78,6% на I).

2. Дигидрохлорид 1,4-ди-(β-хлорэтил)-пиперазина (V). 0,549 кг (2,19 мол) 98,6% IV и 2,11 кг (17,7 мол) тионилхлорида кипятят 5—6 часов при энергичном перемешивании. После этого отгоняют тионилхлорид (под конец при остаточном давлении 200—300 мм). Остаток охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 3 л 75% водного метанола и кипятят до полного растворения осадка. К раствору прибавляют 15 г угля, кипятят еще 15 минут и горячий раствор отфильтровывают, уголь промывают 0,1 л 75% метанола, фильтрат охлаждают до 4—5° и при этой температуре оставляют на 3—5 часов. Выпавший осадок V отфильтровывают, промывают 0,15 л метанола и высушивают до постоянного веса при 60—70°. Получают V в виде белого кристаллического порошка в количестве 0,433 кг.

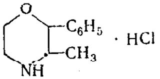
Воднометанольный маточный раствор упаривают, остаток перекристаллизовывают из 400 мл 75% водного метанола. Получают дополнительно 0,081 кг V. Общий выход V 0,511 кг (82% на IV).

3. Дихлорид N, N‴-ди-(β-хлорэтил)-N, N″-диспиротрипиперазиния (VII). К суспензии 0,52 кг (1,82 мол) 99,5% V в 0,52 л воды и 0,93 л эфира при перемешивании и температуре 5—7° постепенно прибавляют 0,29 л 42% водного раствора едкого натра до сильно щелочной реакции по фенолфталеину. Эфирный слой, содержащий VI, отделяют, эфир отгоняют в вакууме при температуре реакционной массы не выше 30°. Остаток представляет собой VI в виде белой кристаллической массы с т. пл. 40—42°, которую растворяют при комнатной температуре в 1,155 л метанола. Раствор перемешивают 15 минут с 10 г угля и отфильтровывают. Уголь промывают 0,07 кг метанола. Фильтрат снова загружают в колбу, нагревают при перемешивании с обратным холодильником 2 часа при 62—65°. При этом выпадают кристаллы VII. За 5 минут до конца нагревания добавляют 1 мл предварительно профильтрованного формалина в качестве бактерицидного средства. Реакционную массу охлаждают до 20°, осадок VII отфильтровывают, промывают 3 раза по 0,1 л метанола и сушат при комнатной температуре в вакууме над хлористым кальцием до содержания влаги не более 0,5% (~30 часов). Получают 0,256 кг (66% на V) VII с 98,8% содержанием.

V и VI являются физиологически активными и высокотоксичными веществами. Работа с ними должна проводиться с соблюдением особых мер предосторожности. VI обладает нарывным действием, характерным для азотистых ипритов. При попадании на кожу его немедленно смывают большим количеством воды. Вся работа с VI проводится только под тягой, в специально отведенном месте, в очках. В жаркую погоду работать с VI не рекомендуется. V и VII могут служить причиной дерматитов. Работа с ними должна вестись также с соблюдением мер предосторожности, указанных выше.

МЕФОЛИН

Гидрохлорид *DL*-транс-2-фенил-3-метилморфолина.



$C_{11}H_{15}NO \cdot HCl$ М. в. 213,71

Синонимы: фенметразин-гидрохлорид, грацидин, прелюдин.

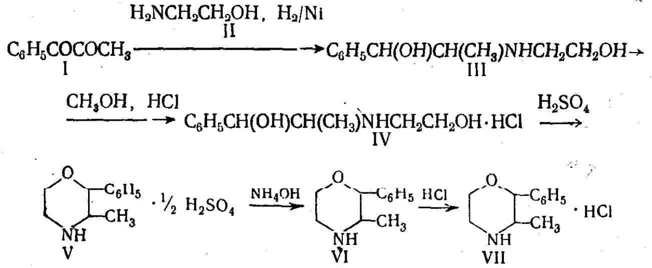
Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте и хлороформе, мало — в эфире, гигроскопичен, т. пл. 173—182° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 2921-62.

Мефолин обладает свойством угнетать аппетит, применяется при ожирении.

Выпускается в таблетках по 0,025 г (список А).

Исходным веществом для получения мефолина служит 1-фенил-2-(β-этаноламино)-пропан-1-ол (III), который образуется при восстановительном аминировании бензоилацетила (I) в присутствии этаноламина (II) [1—3]. В качестве катализаторов этого процесса были использованы коллоидальная платина и никель Ренея [4]. В первом случае удалось выделить с выходом 26% один из двух возможных диастереомеров III, во втором были выделены оба изомера III. При нагревании с 70% серной кислотой оба диастереоизомера образуют сульфат 2-фенил-3-метилморфолина (V) с одинаковым выходом. Для циклизации употребляется гидрохлорид IV, из основания III получить V не удается.



1. Гидрохлорид 1-фенил-2-(β-этаноламино)-пропан-1-ола (*IV*). В автоклав помещают 2 л метанола, 294 г (4,6 мол) 95,5% II (т. кип. 169—171°) и 270 г пасты никеля Ренея. При давлении водорода 6 атм. и температуре массы 35—38° прибавляют в течение 2½ часов 596 г (4 мол) I. Восстановительное аминирование заканчивается примерно за 5 часов.

По окончании процесса катализатор отфильтровывают и промывают метанолом (200 мл). К метанольному раствору III при охлаждении (температура не выше 30°) добавляют 720 г метанольного раствора хлористого водорода (по конго). Затем отгоняют метиловый спирт, оста-

ток охлаждают до 50° и при перемешивании прибавляют 900 мл ацетона. Смесь кипятят 20 минут, охлаждают до 20°, выпавший осадок IV отфильтровывают и промывают ацетоном (4×250 мл). Получают 745 г (80%) IV, т. пл. 105—142°. Широкий интервал т. пл. IV объясняется наличием двух диастереомерных форм.

2. Гидрохлорид 2-фенил-3-метилморфолина (VII). 695 г (3 мол) IV и 1,122 кг (8 мол) 70% серной кислоты постепенно, в течение 40 минут, нагревают до 105—107° и перемешивают при этой температуре 6 часов. Затем реакционную массу, содержащую V, выливают при перемешивании и охлаждении в 600 мл воды, охлаждают до 20° и обрабатывают при 25—30° 1,812 кг (27 мол) 25% раствора аммиака до pH 9,0—10,0. Основание VI экстрагируют хлористым метиленом (4×400 мл), растворитель отгоняют и остаток смешивают с 80 мл метанола. К метанольному раствору VI при перемешивании прибавляют 550 мл 20% метанольного раствора хлористого водорода (по конго), поддерживая температуру 20—25°. Полученный метанольный раствор VII упаривают в вакууме, к остатку прибавляют при перемешивании 600 мл ацетона, кипятят 15 минут до образования однородной массы, затем выдерживают при 5° 4 часа. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном (3×200 мл) и сушат. Получают 400 г VII, т. пл. 169—171°.

Ацетоновые растворы, содержащие III, упаривают, остаток циклизуют с помощью 200 мл 70% серной кислоты, как описано выше. Получают дополнительно 40 г VII, т. пл. 168, 5—170,5°.

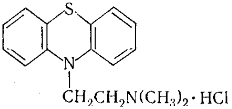
440 г VII перекристаллизовывают из изопропилового спирта (1 : 2) с углем. Выделяют 380 г фармакопейного VII, из изопропанольных растворов получают еще 20,6 г препарата.

Общий выход VII 410,6 г (63,3% на IV, 50,6% на I).

XII. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНТИАЗИНА И РОДСТВЕННЫХ СИСТЕМ

ЭТИЗИН

Гидрохлорид 10-(β-диметиламиноэтил)-фентиазина.



$C_{16}H_{18}N_2S \cdot HCl$ М. в. 306,86

Синонимы: лизерган, фенетазин.

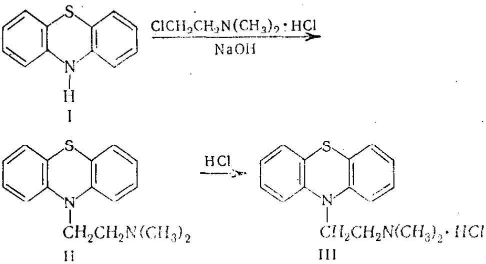
Белый или слегка голубоватый мелкокристаллический порошок, слегка гигроскопичен, хорошо растворим в воде, не растворим в обычных *органических растворителях, т. пл. 218—224° (в пределах 2°).*

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 273-62 (1963, сб. 1, стр. 29).

Этизин — активный противогистаминный препарат. Применяется для лечения аллергических заболеваний, может использоваться в качестве снотворного.

Выпускается в порошке, таблетках по 0,025 г и ампулах по 5 мл 0,5% раствора (список Б).

Этизин (III) получают взаимодействием фентиазина (I) с β-диметиламиноэтилхлоридом в присутствии едкого натра [1, 2]. Образующееся при этом основание этизина (II) с помощью соляной кислоты переводят в III.



I II III

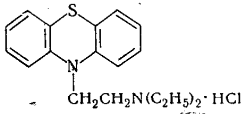
1. **10-(β-Диметиламиноэтил)-фентиазин (II).** Смесь 4 л толуола, 1 кг (5,018 мол) I, 0,758 кг (17,56 мол) 95% едкого натра и 1,099 кг

(7,63 мол) гидрохлорида β-диметиламиноэтанола нагревают за 30 минут до кипения и кипятят до прекращения отделения воды (~320 мл) в течение 8—10 часов. После этого реакционную массу охлаждают до 20—25°, фильтруют от NaCl и избытка NaOH. Толуольный раствор при 20—25° и перемешивании обрабатывают соляной кислотой (~1,6 кг) до кислой реакции по конго. Выпавший осадок отфильтровывают, размешивают в 1 л воды и 1,5 л дихлорэтана и прибавляют 40% раствор едкого натра (~1 л) до pH 10,0. Реакционную массу перемешивают 1½ часа, дихлорэтановый слой отделяют, а водный экстрагируют дихлорэтаном (3×1 л). Дихлорэтан отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 0,88 кг (65%) II, т. кип. 210—215° (10 мм).

2. Гидрохлорид 10-(β-диметиламиноэтил)-фентиазина (III). 0,88 кг II смешивают с 0,88 л спирта, охлаждают до 8—10° и при этой температуре приливают соляную кислоту до кислой реакции по конго (~0,335 л). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этиловым спиртом (0,2 л) и перекристаллизовывают из 1,5 л спирта с добавлением 20 г угля. Получают 0,8 кг (80%) III, т. пл. 218—224°. Маточник после кристаллизации III упаривают, остаток (0,09 кг) суспендируют в 0,3 л воды, добавляют 0,04 л 40% раствора едкого натра и экстрагируют дихлорэтаном (0,25 л). Дихлорэтан отгоняют, а II перегоняют и получают из него дополнительно 0,029 кг III, как описано выше. Общий выход III 82,9%.

ДИНЕЗИН *

Гидрохлорид 10-(β-диэтиламиноэтил)-фентиазина



$C_{18}H_{22}N_2S \cdot HCl$ М. в. 334,92

Синонимы: латибон, антипар, депаркин.

Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте, хлороформе, практически не растворим в эфире, т. пл. 182—186° (в пределах 2°).

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются МРТУ 42 № 200-62 (1963, сб. 1, стр. 73).

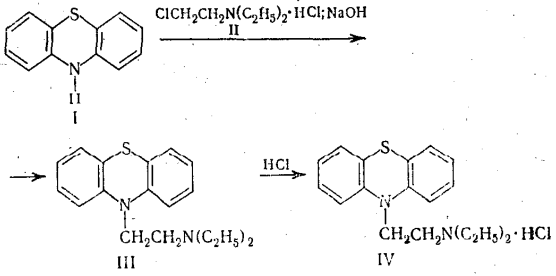
Динезин оказывает активное влияние на центральную нервную систему, применяется для лечения паркинсонизма и торзионной дистонии.

Выпускается в драже по 0,1 г (список Б).

Синтез динезина может быть осуществлен различными способами: конденсацией фентиазина (I) с β-диэтиламиноэтилхлоридом в присутствии амида натрия, гидридов или алкоксидов щелочных металлов; сплавлением N-(β-диэтиламиноэтил)-дифениламина с серой в присутствии йода; взаимодействием I с гидрохлоридом β-диэтиламиноэтилхлорида (II) и едким натром в среде бензола с азеотропной отгонкой воды [1, 4]. Последний метод является наиболее простым.

1. 10-(β-Диэтиламиноэтил)-фентиазин (III). Смесь 1,07 кг (5,2 мол) 96,5% I, 0,704 кг (16,7 мол) едкого натра, 1,068 кг (6,2 мол) II и 2,92 кг

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Н. В. Савицкой.

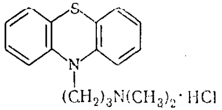


безводного бензола перемешивают при кипении 6—8 часов до прекращения отделения воды. Реакционную массу охлаждают до 20°, разбавляют 2 л воды, тщательно перемешивают, бензольный слой отделяют, а водный экстрагируют (2×0,8 кг). Бензольные экстракты III сушат сульфатом магния, бензол отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 211—214° (3 мм). Выход III 1,366 кг (88,4% на I, 74% на II).

2. Гидрохлорид 10-(β-диэтиламиноэтил)-фентиазина (IV). Раствор 1,366 кг III в 1,844 кг безводного этилацетата обрабатывают при 10° и перемешивании спиртовым раствором хлористого водорода (30—36%, ~0,448 кг) до pH 3,0—3,5. После выдержки в течение 4 часов при 0—2° осадок отфильтровывают, промывают этилацетатом и высушивают в вакууме (20—40 мм) при 90—100°. Получают 1,446 кг IV (94,3% на III, 83,3% на I и 69,5% на II).

ПРОПАЗИН

Гидрохлорид 10-(γ-диметиламинопропил)-фентиазина.



$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ М. в. 320,89

Синонимы: празин, промазин гидрохлорид.

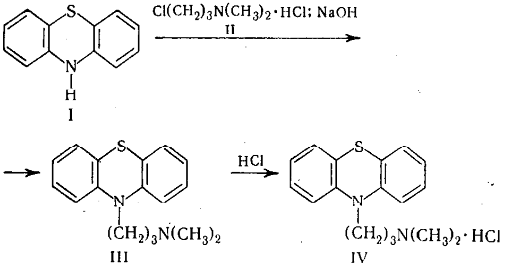
Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде, спирте и хлороформе, практически не растворим в бензоле и эфире, при стоянии на свету порошок и его растворы приобретают синевато-зеленую окраску, гигроскопичен, т. пл. 176—181°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 566).

Пропазин — препарат, близкий по действию к аминазину. Менее активен и менее токсичен, чем аминазин. Применяется по тем же показаниям.

Выпускается в ампулах по 2 мл 2,5% раствора и в драже по 0,025 и 0,05 г (список Б).

Синтез пропазина (IV) осуществляется путем взаимодействия фентиазина I и гидрохлорида γ-диметиламинопропилхлорида (II) в присутствии едкого натра с азеотропной отгонкой воды [1—3].



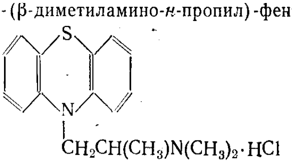
1. **10-(γ-Диметиламинопропил)-фентиазин (III).** 0,28 кг (2,62 мол) 96% γ-диметиламинопропанола прибавляют при перемешивании в течение 1 часа к 2,64 кг безводного бензола и 0,35 кг тионилхлорида, поддерживая температуру не выше 25°. Массу кипятят 3 часа и охлаждают до 20°. К образовавшемуся II прибавляют 0,27 кг едкого натра и 0,38 кг (1,34 мол) I и смесь кипятят до прекращения выделения воды (20—25 часов). Затем охлаждают до 20°, прибавляют 2,5 л воды, бензольный раствор III отделяют, а водный экстрагируют 1 л бензола. Объединенные бензольные растворы обрабатывают 2,8 кг 7% соляной кислоты. К полученному водному раствору пропазина при охлаждении прибавляют 0,9 кг 42% раствора едкого натра и выделившийся III экстрагируют бензолом (3×1,5 л). Бензол отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выход III 0,38 кг (68,4%), т. кип. 176—178° (1 мм).

2. **Гидрохлорид 10-(γ-диметиламинопропил)-фентиазина (IV).** К раствору 0,38 кг (1,34 мол) III в 0,8 л безводного этилацетата при перемешивании и температуре 10—15° прибавляют 36% раствор хлористого водорода в этиловом спирте до pH 5,0. Выделившийся IV отфильтровывают и промывают этилацетатом. Получают 0,39 кг (91%) IV, т. пл. 176—179,5°.

При работе с пропазином следует соблюдать такие же меры предосторожности, как и с аминазином.

ДИПРАЗИН

Гидрохлорид 10-(β-диметиламино-*н*-пропил)-фентиазина.



$C_{17}H_{20}N_2S\cdot HCl$ М. в. 320,89

Синонимы: прометазин гидрохлорид, пиполорен, фенерган.

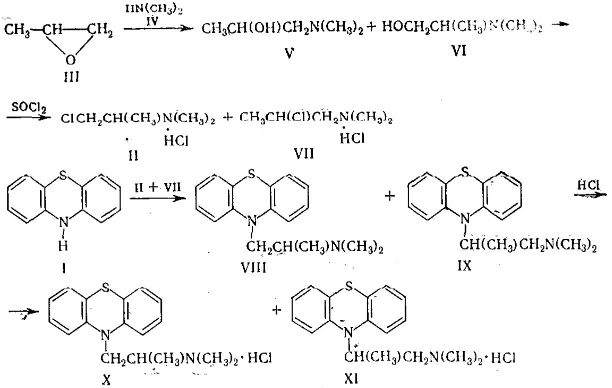
Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте и хлороформе, практически не растворим в эфире, т. пл. 221—225°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 256).

Дипразин — активный противогистаминный препарат, применяется при лечении аллергических заболеваний и в хирургической практике для потенцированного наркоза и гипотермии.

Выпускается в драже по 0,025 г и в ампулах по 2 мл 2,5% и 5 мл 0,5% раствора (список Б).

Получение дипразина (X) осуществляют взаимодействием фентиазина (I) с гидрохлоридом 2-диметиламино-1-хлорпропана (II) в среде бензола в присутствии едкого натра с азеотропной отгонкой воды [1]. Обычно вместо чистого II используют смесь его с 1-диметиламино-2-хлорпропаном (VII), которую получают при взаимодействии окиси пропилена (III) с диметиламином (IV) и последующей обработке тионилхлоридом образующейся смеси 1-диметиламинопропанола-2 (V) и 2-диметиламинопропанола-1 (VI). Разделение смеси 10-(β-диметиламинопропил)-фентиазина (VIII) и изомерного ему вещества IX производят путем перевода их в гидрохлориды — дипразин (X) и изодипразин (XI), отличающиеся по растворимости в спирте.



1. 1-Диметиламино-2-пропанол (V). К 4,50 кг (32,9 мол) 33% водного раствора IV в течение 3 часов при 30—35° добавляют 1,197 кг (20,0 мол) III. Перемешивают еще 30 минут, добавляют при 30—45° 2,19 л 42% раствора едкого натра и после выдержки в течение 1 часа органический слой отделяют, сушат твердым едким натром (2×250 г) и фракционируют. Собирают фракцию с т. кип. 120—127°, которую после дополнительного высушивания над твердой щелочью вновь перегоняют. Получают 1,715 кг (79,5%) смеси V и VI.

2. Гидрохлорид 2-диметиламино-1-хлорпропана (II). 1,18 кг (11,45 мол) смеси V и VI приливают при перемешивании к 1,46 кг (12,27 мол) тионилхлорида и 3,08 кг безводного дихлорэтана. Прибавление ведут 3 часа при температуре не выше 30°, затем кипятят 2 часа

и упаривают в вакууме. Остаток при охлаждении кристаллизуется. Осадок отсасывают и сушат при 70—80°. Получают 1,709 кг (93%) смеси II и VII.

3. 10-(β-Диметиламинопропил)-фентиазин (VIII). Смесь 4,5 л бензола, 1 кг (5,07 мол) I, 0,59 кг (14 мол) едкого натра и 0,919 кг (5,7 мол) смеси II и VII нагревают при кипении 5—6 часов до прекращения отгонки воды (~180 мл). Затем реакционную массу охлаждают до 20°, отфильтровывают хлористый натрий и избыток едкого натра, бензол отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Собирают фракцию в пределах 188—195° (2 мм), представляющую смесь VIII и IX. Выход 1,085 кг (75% на I).

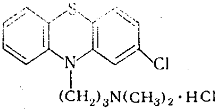
4. Гидрохлорид 10-(β-диметиламинопропил)-фентиазина (X). К раствору 1,085 кг смеси VIII и IX в 0,44 кг безводного этилового спирта при 5° и размешивании приливают 30% раствор хлористого водорода в этиловом спирте (~478 г) (по конго). Через 4 часа отфильтровывают смесь X и XI, промывают последовательно 0,32 кг охлажденных спирта и 0,25 кг ацетона. Полученный продукт (1,013 кг) перекристаллизовывают из 1,6 кг безводного спирта с добавлением 15 г угля.

Выделившиеся кристаллы X отфильтровывают, промывают 0,56 кг безводного спирта и 600 мл ацетона, охлажденных до 5°, и сушат в вакууме при 60—90°. Получают 780 г вещества, которое вторично кристаллизуют из 1,2 спирта. После второй кристаллизации X также промывают спиртом и ацетоном (5°) и высушивают. Выход X 650 г (40,5% на I).

Дипразин, как и другие производные фентиазина, оказывает сильное аллергизирующее и местнораздражающее действие, поэтому следует избегать его попадания на кожу и слизистые оболочки.

АМИНАЗИН *

Гидрохлорид 2-хлор-10-(γ-диметиламинопропил)-фентиазина.



$C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ М. в. 355,34

Синонимы: хлорпромазин, ларгактил, пиегомазин.

Белый или белый со слабым кремовым оттенком, мелкокристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте, хлороформе, практически не растворим в эфире и бензоле, слегка гигроскопичен, темнеет на свету, т. пл. 194—198°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 86).

Аминазин является одним из основных представителей нейроплегических средств — препаратов, оказывающих своеобразное успокаивающее действие на центральную нервную систему [1, 2].

Помимо седативного эффекта, аминазин понижает температуру тела, усиливает действие снотворных, наркотических, болеутоляющих и про-

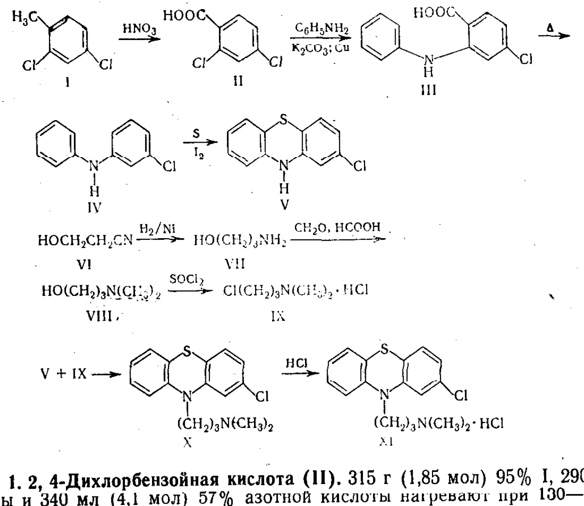
* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Н. В. Савицкой.

тивосудорожных средств, снижает артериальное давление, оказывает сильное противорвотное действие и успокаивает икоту.

Аминазин применяется в психиатрии при психомоторном возбуждении, в хирургии — для усиления действия наркотиков, анальгетиков и местных анестетиков, для гипотермии при операциях на сердце, для предупреждения и лечения шока, в акушерстве — в качестве противорвотного средства и в ряде других случаев.

Выпускается в драже по 0,025 г, по 5 мл 0,5% раствора и по 2 мл 2,5% раствора (список Б).

Синтез аминазина (XI) осуществляют взаимодействием 2-хлорфен*тиазина (V) и гидрохлорида γ-диметиламинопропилхлорида (IX) в среде* нейтрального растворителя (бензола, толуола или смеси толуола и хлорбензола) в присутствии щелочи с непрерывным удалением образующейся во время реакции воды путем азеотропной отгонки и последующим получением из основания аминазина (X) его гидрохлорида [3—5]. V получают следующим образом [6]. 2,4-Дихлортолуол (I) окисляют азотной кислотой в 2,4-дихлорбензойную кислоту (II), которую конденсируют с анилином. Образовавшуюся 3-хлордифениламино-6-карбоновую кислоту *(III) декарбоксилируют и полученный 3-хлордифениламин* (IV) сплавляют с серой [3, 8, 9]. IX получают каталитическим гидрированием этиленциангидрина (VI), метилированием образовавшегося 3-аминопропанола (VII) и обработкой полученного 3-диметиламинопропанола (VIII) тионилхлоридом [3, 10].



1. 2, 4-Дихлорбензойная кислота (II). 315 г (1,85 мол) 95% I, 290 мл воды и 340 мл (4,1 мол) 57% азотной кислоты нагревают при 130—135° *в течение 7—8 часов без перемешивания*. Все время поддерживают давление 6—8 атм.

По окончании окисления реакционную массу охлаждают 4—5 часов при 15—20°, выделившуюся II отфильтровывают, промывают 0,5 л воды, размешивают 20—30 минут с 0,5 л воды и снова отфильтровывают. Осадок II промывают 0,5 л воды, отжимают и сушат 10 часов при

60—70°. Получают 285 г (80,3%) II, т. пл. 160—162°. Из маточных растворов при отстаивании возвращают 51 г (16,2%) I. Выход II на вошедший в реакцию I 95%.

2. 3-Хлордифениламин-6-карбоновая кислота (III). 3,05 кг (20 мол) 91% поташа растворяют при 60° в 2,8 л воды, прибавляют 3,56 кг (18,3 мол) 98,2% II, реакционную массу перемешивают 1 час при 80—90° до полного прекращения выделения углекислого газа, охлаждают до 70—80°, прибавляют 1,98 кг (21 мол) 90% анилина и 219 г свежеприготовленной меди и кипятят 6 часов при 102—109°. Затем добавляют 15 л воды, фильтруют от меди, фильтрат кипятят 10—15 минут с 0,35 кг угля, горячий раствор фильтруют и выделяют III, подкисляя раствор при 80° 14% соляной кислотой до pH 4,35—4,5. Выделившуюся III фильтруют, промывают горячей водой до нейтральной реакции и сушат при 100—120°. Получают 3,8 кг (82,7%) 98,7% III, т. пл. 190—192°.

3. 3-Хлордифениламин (IV). 3,75 кг (15,15 мол) III нагревают 2—2½ часа с перемешиванием при 180—200° и остаточном давлении 650—700 мм. Затем повышают вакуум до 3—4 мм и отгоняют IV. Перегонку заканчивают, когда температура в парах начинает понижаться, а в реакционной массе — повышаться. Отогнанный IV фильтруют от «кислых» примесей, попадающих из холодильника в начале отгонки. Получают 274 г (90%) IV, т. кип. 165—170° (4,5 мм).

4. 2-Хлорфентиазин (V). Смесь 100 г (0,49 мол) перегнанного IV, 20 г (0,31 мол) серы и 1 г (0,005 мол) йода перемешивают 1—1½ часа при 170—180° до прекращения выделения сероводорода. К реакционной массе прибавляют 175 мл хлорбензола и 5 г угля, кипятят 15 минут, фильтруют, охлаждают до 5—10° и оставляют на 3—4 часа. Выкристаллизовавшийся V отфильтровывают, промывают хлорбензолом и спиртом, сушат при 100°. Получают 42—45 г V.

От маточного раствора отгоняют спирт и хлорбензол, к остатку прибавляют 32 г IV, 10 г серы и 0,5 г йода и процесс циклизации проводят, как описано выше. Подобную операцию повторяют 9—10 раз. Из 11 опытов при использовании 420 г IV получают 380 г (79%) V, т. пл. 195—200°.

5. γ-Аминопропанол (VII). 1,27 кг технического (91%) VI, подкисленного 8 г серной кислоты, перегоняют, отбирая фракцию с т. кип. 120—125° (25 мм). Получают 0,883 кг (12,15 мол) (75,2%) VI (98%), который гидрируют водородом при 95—100° и 20—22 атм. в растворе 1,71 кг аммиачного спирта в присутствии 0,1 кг никеля Ренея. От спиртового раствора VII, отфильтрованного от катализатора, отгоняют спирт при 80°, затем температуру в парах повышают до 95—98°. Получают кубовый остаток, содержащий 0,865 кг (79,5%) 84% VII, который без дополнительной очистки используют на следующей стадии.

6. γ-Диметиламинопропанол (VIII). К 1,76 кг (32,6 мол) 85% муравьиной кислоты прибавляют при перемешивании и температуре 30—40° в течение 30—40 минут 0,865 кг (9,66 мол) 84% VII, затем в течение 20—30 минут приливают 2,32 кг (28,5 мол) 37% формалина, температуру реакционной массы постепенно доводят до 90—95° и выдерживают при этой температуре 15 часов. К охлажденной до 10—15° реакционной массе при перемешивании прибавляют 5,6 кг 42% раствора едкого натра. Образуются 2 слоя: верхний — VIII и нижний — водно-щелочной. Их отделяют и водно-щелочной экстрагируют бензолом (4×1,25 кг), экстракты присоединяют к основному веществу. Бензол отгоняют при 69—85° с дефлегматором, остаток перегоняют при 70—75 мм, отбирая фракции: 1) до 90°—0,108 кг; 2) 93—98° — 0,835 кг.

В первой фракции содержится до 80% VIII. Ее перегоняют вторично и выделяют 72 г VIII. Всего получают 0,907 кг (88%) 97% VIII.

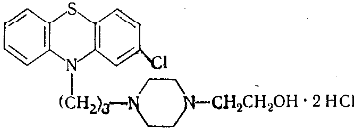
7. **2-Хлор-10-(γ-диметиламинопропил)-фентиазин (X).** К 221 мл смеси, содержащей 23% (по объему) хлорбензола и 77% толуола, прибавляют 29,2 г (0,245 мол) тионилхлорида и затем при перемешивании в течение 40 минут 23,3 г (0,226 мол) VIII. Реакционную массу за 50—60 минут нагревают до кипения и продолжают кипятить $2^1/_2$ часа, охлаждают до 58—62° и при перемешивании добавляют 25 г (0,6 мол) измельченного едкого натра и 37,7 г (0,162 мол) V. Смесь кипятят до прекращения отделения воды, верхний слой отделяют, к остатку прибавляют 150 мл воды, вновь отделяют верхний слой. Объединенные растворы основания X сушат щелочью, отгоняют смесь растворителей при 300—400 мм, остаток перегоняют при 210—226° (1 мм). Получают 46,8 г (91,2%) X. Раствор X в 200 мл толуола промывают водой, подкисленной 0,15—0,2 г соляной кислоты, затем обрабатывают при перемешивании 230 мл 2,5% соляной кислоты по конго. Раствор X отделяют от толуольного слоя, добавляют соду до pH 8,5—9,0 и извлекают 180 мл этилацетата. Экстракт сушат сульфатом магния и используют на следующей стадии.

8. **Гидрохлорид 2-хлор-10-(γ-диметиламинопропил)-фентиазина (XI).** Этилацетатный раствор X от предыдущей стадии обрабатывают спиртом, насыщенным газообразным хлористым водородом при 0—5°, и оставляют для кристаллизации на $1^1/_2$ часа при той же температуре. Осадок отделяют, промывают 80—100 мл безводного этилацетата, сушат при 60—70° и 500—600 мм. Получают 44,3 г (2,7 г из маточных растворов) (85,2% на X, 77% на V) XI.

В связи с высокой токсичностью III, IV, V, X и XI необходимо исключить возможность попадания их на кожу и слизистые оболочки. Все операции по получению и обработке этих продуктов должны проводиться в герметизированной аппаратуре и в помещениях с хорошей местной вентиляцией. Для работающих обязательно применение противогаза, резиновых перчаток, прием душа и смена белья.

ЭТАПЕРАЗИН

Дигидрохлорид 10-γ-[4′-(β-оксиэтил)пиперазинил-1′]пропил-2-хлорфентиазина.



$C_{21}H_{26}ClN_3OS \cdot 2HCl$ М. в. 476,9

Синонимы: перфеназин, трилафон.

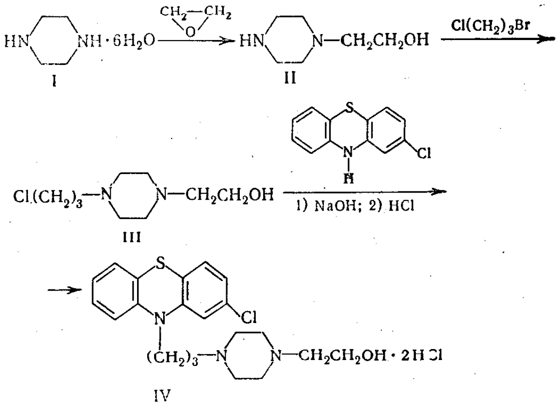
Белый или белый со слегка розоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворим в воде, трудно — в спирте и ацетоне, практически не растворим в эфире и хлороформе, гигроскопичен, т. пл. 212—216°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются временными МРТУ 42 № 3267-64.

Этаперазин — активный нейроплегический препарат. Применяется для лечения шизофрении и как противорвотное средство.

Выпускается в таблетках по 0,001 и 0,01 г (список Б).

Синтез 10-γ-[4′-(β-оксиэтил)пиперазинил-1′]пропил-2-хлорфентиазина — этаперазина (IV) — может быть осуществлен взаимодействием 10-(γ-хлорпропил)-2-хлорфентиазина и пиперазина с введением в образующийся при этом 10-[γ-(N-пиперазил)-пропил]-2-хлорфентиазин β-оксиэтильной группы взаимодействием с этиленбромгидрином [1]. Это же соединение можно получить также действием на 10-(γ-хлорпропил)-2-хлорфентиазин N-(β-оксиэтил)-пиперазина или циклизацией 10-γ-[4′-(β-оксиэтил)пиперазинил-1′]пропил-2-хлорфентиазина и β-этаноламина [2, 3]. Однако для промышленного применения наиболее удобным является синтез IV из 2-хлорфентиазина, N-(β-оксиэтил)-пиперазина (II) и 1,3-триметиленхлорбромида (2]. Взаимодействием II и 1,3-триметиленхлорбромида получают 1-(β-оксиэтил)-4-(γ-хлорпропил)-пиперазин (III), который с 2-хлорфентиазином дает IV. II получают действием на метанольный раствор гексагидрата пиперазина (I) окиси этилена [2, 4].



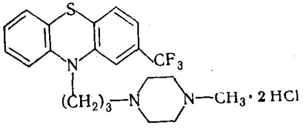
1. **N-(β-Оксиэтил)-пиперазин (II).** Смесь 582 г (3 мол) I и 200 мл метанола нагревают до кипения и при размешивании в течение часа прибавляют 80 г (1,8 мол) охлажденной твердой углекислотой окиси этилена, растворенной в 100 мл метанола, и смесь нагревают еще час. Метанол и воду отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 140 г (36%) II, т. кип. 116—120° (7—9 мм).

2. **Дигидрохлорид 10-γ-[4′-(β-оксиэтил) пиперазинил-1′]-пропил-2-хлорфентиазина (IV).** 52,08 г (0,4 мол) II и 31,5 г (0,2 мол) 1, 3-триметиленхлорбромида в 200 мл толуола нагревают при 70—80°. Образовавшийся гидробромид II отделяют, раствор 1-(β-оксиэтил)-4-(γ-хлорпропил)-пиперазина в толуоле кипятят при перемешивании с 46,7 г (0,2 мол) 2-хлорфентиазина, 32 г (0,8 мол) твердого мелкоизмельченного едкого натра и 200 мл безводного толуола до прекращения отделения воды (16—18 часов). Реакционную массу фильтруют, фильтрат обрабатывают 5% соляной кислотой до кислой реакции по конго. Водный кислый раствор отделяют, а толуольный слой еще раз промывают 50 мл 2% соляной кислоты. Объединенный водный раствор обра-

батывают при 60—70° углем (7 г), фильтруют и прибавляют 30% раствор едкого натра до pH 10,0. Выделившееся маслообразное вещество экстрагируют толуолом (2×200 мл). Толуольный экстракт сушат сульфатом магния, обесцвечивают углем (5 г), фильтруют и к фильтрату прибавляют спиртовой раствор хлористого водорода до pH 3,0. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают безводным этиловым спиртом (3×20 мл) и перекристаллизовывают из спирта (350—400 мл). Получают 36,5 г (35,5%) IV, т. пл. 213—215°.

ТРИФТАЗИН

Дигидрохлорид 2-трифторметил-10-[γ-(4′-метилпиперазинил-1′)-пропил]-фентиазина.



$C_{21}H_{24}F_3N_3S \cdot 2HCl$ М. в. 480,40

Синонимы: стелазин, трифлюперазин.

Белый или белый с желто-зеленоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворим в воде, растворим в спирте, практически не растворим в эфире и бензоле. Удельный показатель поглощения $E_{1см}^{1\%}$ при длине волны 256 mμ от 610 до 650 (0,001% раствор в 0,01 н. растворе соляной кислоты), т. пл. 232—240°.

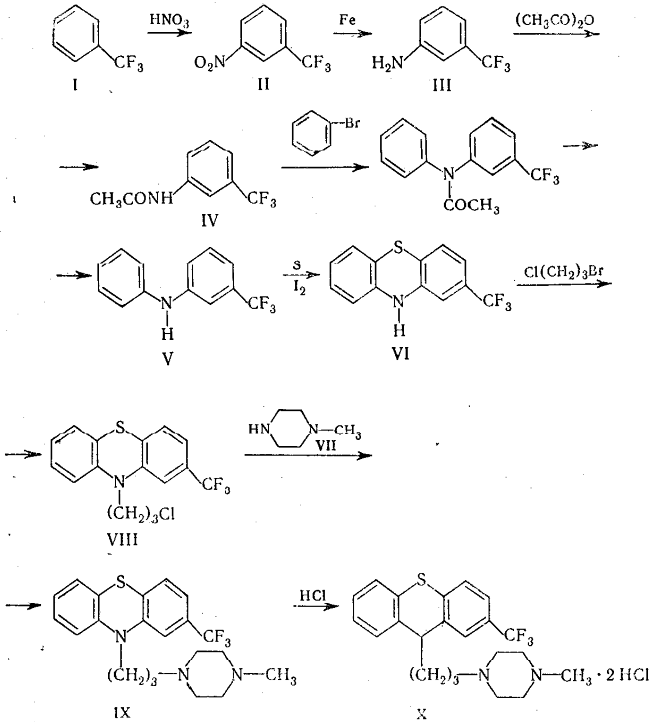
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 711).

Трифтазин — активный нейролептик; оказывает более сильное седативное и противорвотное действие, чем аминазин. Применяется при лечении шизофрении и различных психозов. В отличие от ряда других нейролептиков трифтазин не вызывает выраженной апатии.

Выпускается в драже по 0,001; 0,002; 0,005 и 0,01 г и во флаконах по 10 мл 0,2% раствора (список Б).

Трифтазин (XI) получают взаимодействием 1-метилпиперазина (VII) с 2-трифторметил-10-(γ-хлорпропил)-фентиазином (VIII) или 2-трифторметилфентиазина (VI) с 1-(γ-хлорпропил)-4-метилпиперазином при кипячении в среде бензола в присутствии амида натрия [1—3]. В обоих случаях исходным веществом является VI, который синтезируют по следующей схеме. Бензотрифторид (I) нитрованием превращают в 3-нитробензотрифторид (II), который восстанавливают до 3-трифторметиланилина (III) [4]. 3-Трифторметилацетанилид (IV), полученный из III, при реакции с бромбензолом дает 3-трифторметилдифениламин (V). Последний при нагревании с серой с добавкой йода циклизуется в 2-трифторметилфентиазин (VI) [5—9].

1. 3-Нитробензотрифторид (II). В смесь 130 мл (2,25 мол) концентрированной серной кислоты и 98 мл (2,25 мол) азотной кислоты (*d* 1,54) вносят при 40—50° и перемешивании 292 г (2 мол) I. Нагревают еще 2 часа при 40—50°, верхний слой отделяют, промывают до нейтральной реакции водой, сушат и перегоняют в вакууме. Выход II 276—308 г (72,5—81%), т. кип. 112—115° (30—32 мм).



2. 3-Трифторметиланилин (III). 0,326 кг чугунных опилок, 435 мл воды и 34,5 г концентрированной соляной кислоты кипятят 10 минут. Затем при энергичном перемешивании постепенно прибавляют 0,276 кг (1,44 мол) II, следя за тем, чтобы масса кипела. Продолжают кипячение еще 2 часа и III отгоняют с паром. Маслянистое вещество отделяют, высушивают твердым едким кали и перегоняют. Получают 180 г (77,3%) III, т. кип. 183—187°.

3. 3-Трифторметилацетанилид (IV). К 152,7 г (0,95 мол) III при охлаждении льдом и размешивании прибавляют 125 г (1,28 мол) уксусного ангидрида. Смесь кипятят 2 часа, охлаждают и выливают в 8 л воды. Осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат. Получают 154 г (80%) неочищенного IV, т. пл. 94—96°. После перекристаллизации из 60% спирта вещество плавится 106—107°.

4. 3-Трифторметилдифениламин (V). Смесь 80 г (0,394 мол) IV, 150 г (0,96 мол) бромбензола, 27,6 г (0,2 мол) безводного карбоната калия, 2 г однобромистой меди, 0,2 г медной бронзы и 0,2 г йодистого калия кипятят при энергичном перемешивании 30 часов. В процессе реакции выделяется вода, которая отгоняется и отделяется в водоот-

делителе. По окончании реакции избыточный бромбензол отгоняют с паром. Остаток в горячем состоянии фильтруют, маслянистый слой отделяют, растворяют в 125 мл спирта и кипятят 4 часа с 120 мл концентрированной соляной кислоты. К охлажденной массе прибавляют равный объем воды. При этом выделяется масло, которое отделяют, сушат и перегоняют при 121—122° (1 мм). Получают 60 г (64%) V.

5. **2-Трифторметилфентиазин (VI).** Смесь 66,1 г (0,28 мол) V, 17,5 г (0,55 грамм-атома) серы и 1,8 г (0,014 мол) йода нагревают с размешиванием 3½ часа при 145—155°. Затем массу охлаждают, растворяют в 300 мл толуола, кипятят с углем и фильтруют. При охлаждении выпадает VI, который отфильтровывают, промывают холодным толуолом и сушат. Получают 38,42 г (51,5%) VI, т. пл. 186—188°. После перекристаллизации из спирта т. пл. 188—189°.

6. **2-Трифторметил-10-(γ-хлорпропил)-фентиазин (VIII).** К 70 мл жидкого аммиака прибавляют 0,05 г азотнокислого окисного железа, 0,1 г металлического натрия и в течение 1 часа медленно просасывают воздух, после чего прибавляют еще 0,38 г металлического натрия и перемешивают 1 час. К полученной таким путем тонкой суспензии амида натрия при перемешивании прибавляют в течение 15—20 минут 5,34 г (0,02 мол) VI и смесь перемешивают 2½ часа. Затем приливают в течение 10—15 минут 3,46 г (0,022 мол) 1, 3-хлорбромпропана, размешивают 30 минут и постепенно прибавляют 10 мл безводного толуола. После испарения аммиака приливают 5 мл безводного толуола, осторожно нагревают с воздушным холодильником для удаления остатков аммиака, затем реакционную массу нагревают до кипения. Жидкость отфильтровывают от небольшого осадка и в вакууме отгоняют толуол. Остаток перекристаллизовывают из водного спирта. Получают 3,85 г (56,3%) VIII, т. пл. 72—73°.

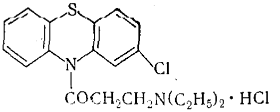
7. **Дигидрохлорид 2-трифторметил-10-[γ-(4′-метилпиперазинил-1′)-пропил]-фентиазина (X).**

А. 3,15 г (0,009 мол) VIII и 2 г (0,02 мол) VII нагревают с перемешиванием при 98—100° в течение 20 часов. По охлаждении смесь фильтруют и фильтрат 2 раза извлекают 8% соляной кислотой. Кислые экстракты обрабатывают при кипячении углем, фильтруют, фильтрат подщелачивают 20% раствором едкого натра и IX экстрагируют толуолом. Толуольный экстракт IX сушат сульфатом магния и подкисляют раствором хлористого водорода в безводном спирте до pH 3,0. Выделяется 2,5 г (57%) X; т. пл. 232—233° (из безводного спирта).

Б. Смесь 13,4 г (0,05 мол) VI, 8,8 г (0,05 мол) 1-(γ-хлорпропил)-4-метилпиперазина и 8 г (0,2 мол) растертого едкого натра в 100 мл толуола кипятят с азеотропной отгонкой воды в течение 12 часов. По окончании реакции смесь охлаждают, фильтруют и далее поступают, как описано в варианте А. Извлечение IX проводят 2 раза по 25 мл 8% соляной кислоты. Получают 10,5 г (43,6%) X, т. пл. 232—233° (из безводного спирта).

ХЛОРАЦИЗИН

Гидрохлорид 10-(β-диэтиламинопропионил)-2-хлорфентиазина.



$C_{19}H_{21}ClN_2OS \cdot HCl$ М. в. 397,37

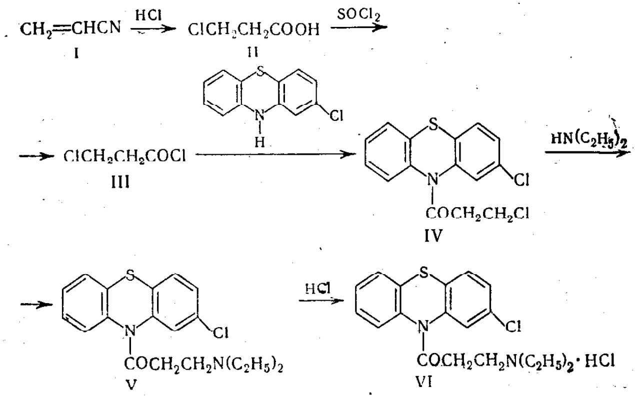
Белый или белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, на свету краснеет, хорошо растворим в воде, этиловом и горячем изопропиловом спиртах, не растворим в эфире и бензоле, т. пл. 171—175°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 182).

Хлорацизин — оригинальный отечественный препарат, оказывает коронарорасширяющее действие. Применяется для лечения больных с хронической коронарной недостаточностью.

Выпускается в таблетках по 0,015 г (список Б).

Хлорацизин (VI) получают конденсацией 2-хлорфентиазина с хлорангидридом β-хлорпропионовой кислоты (III) с последующим взаимодействием 10-(β-хлорпропионил)-2-хлорфентиазина (IV) с диэтиламином [1—3]. Образующийся при этом 10-(β-диэтиламинопропионил)-2-хлорфентиазин (V) действием хлористого водорода переводят в VI. III получают при взаимодействии акрилонитрила (I) с избытком соляной кислоты при нагревании с последующей обработкой образующейся в результате реакции β-хлорпропионовой кислоты с хлористым тионилом [4, 5].



1. **β-Хлорпропионовая кислота (II).** К 40 кг (350 мол) 32% соляной кислоты, нагретой до 50—60°, приливают в течение 4—5 часов 6,5 кг (122 мол) I, поднимают температуру до 85—90° и оставляют на 2 часа. Выпавший хлористый аммоний отфильтровывают, фильтрат экстрагируют бензолом (14—16 л), бензол отгоняют до тех пор, пока он начинает гнаться сухим. Получают бензольный раствор с содержанием 85—90% II. Выход II в пересчете на сухой вес 9 кг (65,8%).

2. **Хлорангидрид β-хлорпропионовой кислоты (III).** К 10 л бензольного раствора, содержащего 8,7 кг (80,6 мол) II, нагретым до 50—60°, в течение 5—6 часов приливают 10,3 кг (87 мол) хлористого тионила. Реакционную массу нагревают при 75—80° в течение 2 часов. Охлаждают до 20°, получают 7 кг (66,5%) III в виде бензольного раствора с содержанием 80—82% (по объему) III.

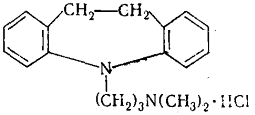
3. **10-(β-Хлорпропионил)-2-хлорфентиазин (IV).** К суспензии 3,9 кг (16,6 мол) 2-хлорфентиазина в 9,7 л бензола, нагретой до 70°, прибавляют 3,05 кг (19,2 мол) 80% III. Реакционную массу нагревают до 76—80°. Через 2 часа массу охлаждают до 30° и упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта (17,7 л) с добавлением угля (0,33 кг). Получают 4,4 кг (77,7%) IV, т. пл. 106—112°.

4. **10-(β-Диэтиламинопропионил)-2-хлорфентиазин (V).** 3 кг (8,9 мол) IV растворяют при нагревании в 8,4 л бензола, массу охлаждают до 45—50° и приливают к ней раствор 1,4 кг (19 мол) диэтиламина в 1,14 л бензола. Реакционную массу кипятят 2 часа, охлаждают до 15—18°, отфильтровывают осадок гидрохлорида диэтиламина и промывают его бензолом (1,15 л). Бензольные фильтраты промывают водой (4×2,5 л), сушат поташом и используют в следующей стадии.

5. **Гидрохлорид 10-(β-диэтиламинопропионил)-2-хлорфентиазина (VI).** 30 л бензольного раствора V от 2 опытов предыдущей стадии охлаждают до 8° и при перемешивании прибавляют к ним 32% раствор хлористого водорода в изопропиловом спирте до pH 4,0—4,5. Оставляют при 7—9° на 1 час, фильтруют, промывают бензолом (6 л) и сушат. Получают 5,2—5,6 кг VI с т. пл. 167—170°, который перекристаллизовывают из абсолютного спирта (15,8 л) с добавлением угля (0,4 кг). Осадок промывают абсолютным спиртом (10,4 л) и эфиром (15,8 л). Получают 3,4 кг (48% на IV) VI, т. пл. 171—175° (в пределах 2°).

ИМИЗИН

Гидрохлорид N-(γ-диметиламинопропил)-иминодибензила.



$C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ *М. в. 316,88*

Синонимы: имипрамин, мелипрамин, тофранил.

Белый мелкокристаллический порошок, без запаха или со слабым запахом, легко растворим в воде и спирте, не растворим в эфире, неустойчив к свету, т. пл. 168—174° (в пределах 2°).

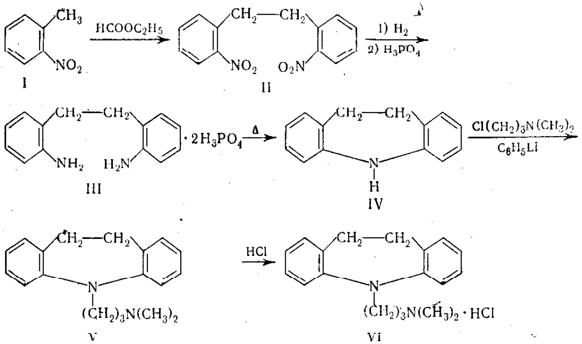
Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 367).

Имизин — активный психотропный препарат, применяется в психиатрической практике для лечения депрессивных состояний различного происхождения.

Выпускается в дражированных таблетках по 0,025 г и в ампулах по 2 мл 1,25% раствора (список Б).

Имизин (VI) может быть синтезирован из *о*-нитротолуола или из *о, о'*-динитростильбена [1, 2]. При сопоставлении этих схем предпочтение следует отдать первой. *о*-Нитротолуол (I) в присутствии этилформиата в керосине превращают в *о, о'*-динитродибензил (*II*) [*3*]. *II* восстанавливают над никелем Ренея или чугунными стружками в соляной кислоте в *о, о'*-диаминодибензил, который выделяют в виде фосфорнокислой соли и циклизуют нагреванием при высокой температуре в иминодибензил (IV). При взаимодействии IV с γ-диметиламинопропилхло-

ридом в присутствии амида натрия образуется основание имизина (V) [1, 4]. Ввиду взрывоопасности амида натрия последний был заменен фениллитием [5]. Полученное основание V спиртовым раствором хлористого водорода превращают в VI.



1. *о, о'*-Динитродибензил (II). К раствору 1,05 кг (45,6 мол) натрия в 5,8 л абсолютного спирта приливают 5 л керосина и отгоняют при перемешивании спирт. К образовавшейся в количестве 11,5 кг суспензии этилата натрия в керосине прибавляют 12,6 л авиационного бензина, охлаждают до —5° и в течение 2—3½ часов прибавляют 5,82 кг (42,45 мол) I и 3,49 кг (47,1 мол) этилформиата. Через 18—19 часов добавляют 55 л воды, перемешивают 30 минут и фильтруют. Осадок промывают водой (10 л) до нейтральной реакции на фенолфталеин и спиртом (2×3 л). Получают 3,12 кг (54,8%) II, т. пл. 117—119°.

2. Дифосфат *о, о'*-диаминодибензила (III). а) Восстановление с никелем Ренея. 0,7 кг (2,57 мол) II, 50 г никеля Ренея и 3,5 л спирта гидрируют в автоклаве при 100° и начальном давлении 50 атм. Через 4—5 часов поглощение заканчивается. Реакционную массу охлаждают до 50—60° и отфильтровывают от катализатора. К фильтрату прибавляют фосфорную кислоту (0,591 кг) до кислой реакции по конго. Выпавший III отфильтровывают и промывают спиртом (0,5 л). Получают 1,02 кг (97,2%) III, т. пл. 250—256°.

б) Восстановление с чугунными стружками. 2,05 кг (7,75 мол) II, 0,15 кг хлористого аммония, 1 кг чугунных стружек, 20 мл соляной кислоты, разбавленной 39 мл воды и 15 л 90% спирта, нагревают при перемешивании до кипения, прибавляют 1 кг чугунных стружек и через полчаса еще 1 кг и продолжают кипятить 5—5½ часов. Затем реакционную массу охлаждают до 15—17°, фильтруют от шлама. Шлам промывают 90% спиртом (10 л) и промывной спирт присоединяют к основному фильтрату. Фильтрат подкисляют по конго фосфорной кислотой (~1 л). Выпавший III отфильтровывают и промывают спиртом (0,5 л). Получают 2,57 кг (89,4%) III, т. пл. 240—250°.

3. Иминодибензил (IV). 1 кг (2,45 мол) III нагревают 50 минут с перемешиванием при 280—300°, охлаждают при перемешивании до 150—160° и выливают в 4 л холодной воды. Выпавший IV отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из толуола (0,43 л) с углем

(0,03 кг). Получают 0,315 кг IV. Толуольный маточный раствор упаривают в вакууме до 1/3 объема и выделяют дополнительно 35 г IV. Общий выход 0,35 кг (70,7%) IV, т. пл. 110—112°.

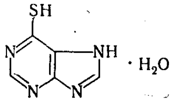
4. N-(γ-Диметиламинопропил)-иминодибензил (V). К 1,4 л эфирного раствора, содержащего 0,179 кг (2,128 мол) фениллития, при перемешивании в атмосфере азота в течение 15 минут прибавляют раствор 0,35 кг (1,79 мол) IV в 2 л толуола. При перемешивании отгоняют растворители, пока температура в массе не повысится до 95—98°. Затем нагревают 1½ часа при 70—80°, прибавляют раствор 0,274 кг (2,25 мол) γ-диэтиламинопропилхлорида в 0,7 л безводного толуола и кипятят 15 часов. Охлажденную реакционную массу смешивают с 2 л воды, толуольный слой отделяют, а водный экстрагируют толуолом (3×0,5 л), объединенные толуольные растворы промывают водой (2×0,5 л) и 1,3 л 11% соляной кислоты до появления в толуольном слое кислой реакции по конго. Солянокислый раствор экстрагируют толуолом (2×0,2 л) и охлаждают до 5°, затем при перемешивании и температуре не выше 20° прибавляют 210 мл 40% раствора едкого натра. Маслянистый слой отделяют, а водный экстрагируют толуолом (3×0,5 л). Толуольные экстракты и маслянистый слой объединяют и сушат сульфатом натрия. Толуол отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 0,317 кг (63%) V, т. кип. 177—180° (1 мм).

5. Гидрохлорид N-(γ-диметиламинопропил)-иминодибензила (VI). Раствор 0,317 кг (1,12 мол) V в 317 мл безводного бензола охлаждают до 5—10° и при помешивании прибавляют спиртовый раствор хлористого водорода (33%; около 130 мл) до кислой реакции по конго, сохраняя температуру ∠20°. Массу охлаждают до 10°, осадок отфильтровывают и промывают 100 мл бензола. Получают 0,245 кг VI. Бензольный маточный раствор (530 мл) упаривают до ½ объема, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают бензолом. Получают еще 0,042 кг VI. Общий выход 0,287 кг (80%) VI, т. пл. 172—174°.

При работе с имизином следует избегать его попадания внутрь, а также на кожу и слизистые оболочки.

МЕРКАПТОПУРИН *

6-Меркаптопурин гидрат.



$C_5H_4N_4S \cdot H_2O$ М. в. 170,19

Желтый кристаллический порошок, без запаха или почти без запаха, почти не растворим в воде, спирте, эфире, хлороформе и ацетоне, растворим в горячей воде, растворах щелочей и аммиаке и в разведенной серной кислоте.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 408).

Меркаптопурин оказывает антилейкемическое действие, применяется при лечении острого лейкоза, а также при обострении хронического миелолейкоза.

Выпускается в таблетках по 0,05 г (список А).

Известны различные пути синтеза меркаптопурина: из гипоксантина нагреванием с пятисернистым фосфором в различных средах [1, 2]; из 6-хлорпурина при кипячении с тиомочевиной в безводном спирте [3]; из 2, 6-дийодпурина при действии раствора кислого сернистокислого калия, приводящем к замещению йода в положении 6 на меркаптогруппу, после чего йод в положении 2 восстанавливают йодистоводородной кислотой в присутствии красного фосфора [4]. 6-Меркаптопурин может быть получен также из 4-меркапто-5,6-диаминопиримидина при нагревании последнего с муравьиной кислотой [5]. Наилучшие результаты дает синтез 6-меркаптопурина при взаимодействии гипоксантина с пятисернистым фосфором в среде безводного пиридина.

Описаны различные варианты получения гипоксантина: из мочевой кислоты и из производных пиримидина или имидазола. При взаимодействии мочевой кислоты с кипящим формамидом получают ксантин, а из него нагреванием с формамидом — гипоксантин [6, 7]. В другом варианте мочевую кислоту сначала превращают в 2, 4, 6-трихлорпурин, затем взаимодействием с едким кали — в 4-окси-2, 6-дихлорпурин и при действии на последний йодистого фосфония — в гипоксантин [8, 9]. Этот путь слишком труден, и выход трихлорпурина не превышает 25%.

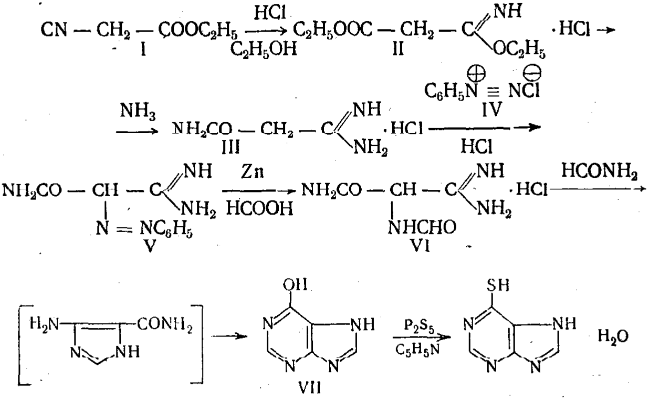
Производные 4, 5-диаминопиримидина, из которых получают гипоксантин, синтезировались различными путями. По одному из них при взаимодействии циануксусного эфира с тиомочевиной в присутствии этилата натрия образуется 2-меркапто-4-окси-6-аминопиримидин, его нитрозируют в положение 5 и нитрозогруппу восстанавливают гидросульфитом [1, 10]. Для синтеза гипоксантина из полученного таким

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук В. Н. Соколовой.

образом 2-меркапто-4-окси-5, 6-диаминопиримидина имеется два пути: а) взаимодействие с муравьиной кислотой и нагревание образующегося 2-меркапто-6-оксипурина с 25% азотной кислотой [6], б) обессеривание 2-меркапто-4-окси-5, 6-диаминопиримидина с никелем Ренея различных марок, выделение образующегося при этом 4-окси-5, 6-диаминопиримидина в виде труднорастворимого сульфата и кипячение его с муравьиной кислотой [1, 11]. Недостатком способа «а» явилось образование наряду с гипоксантином значительных количеств трудноотделяемого ксантина, в способе «б» для обессеривания 2-меркапто-4-окси-5, 6-диаминопиримидина требуются очень большие количества катализатора. Кроме того, нитрозирование 2-меркапто-4-окси-6-аминопиримидина ввиду его плохой растворимости в воде производится в виде суспензии, что явилось причиной большого количества побочных реакций, особенно при увеличении загрузок.

Гипоксантин был также получен при нагревании 5, 6-диаминоурацила или его ацетильных производных с формамидом в автоклаве [12]. Однако смеси, образующиеся в результате этой реакции, очень трудно разделяются, и выход неудовлетворительный.

Наиболее рациональным оказалось получение гипоксантина из производного имидазола — 4-амино-5-имидазолкарбоксамида [12, 14]. Исходным сырьем в этом синтезе является циануксусный эфир, который через гидрохлорид иминоэфира карбэтоксиуксусной кислоты (II) с помощью аммиака превращается в гидрохлорид малонамидоамидина (III) [15, 16]. Последний обрабатывают хлористым фенилдиазонием (IV) и образующийся гидрохлорид фенилазомалонамидоамидина (V) действием цинковой пыли в муравьиной кислоте переводят в гидрохлорид формиламиномалонамидоамидина (VI). Из соединения VI при реакции с формамидом получают 4-амино-5-имидазолкарбоксамид, который без выделения превращается в гипоксантин (VII). Последний при обработке пятисернистым фосфором в пиридине дает 6-меркаптопурин (VIII).



1. Гидрохлорид иминоэфира карбэтоксиуксусной кислоты (II). Смесь 1,13 кг (10 мол) циануксусного эфира (I), 0,51 кг (11,08 мол) безводного спирта и 0,5 кг безводного дихлорэтана при (—5°) —0° насыщают сухим хлористым водородом до уд. в. 1,1, что составляет 0,47—0,5 кг. Реак-

ционную массу размешивают 8—9 часов и оставляют на 18—20 часов при той же температуре. Основную массу II отфильтровывают и промывают 0,3 л безводного дихлорэтана. Получают 1,444—1,674 кг. Из маточного раствора через 1—2 дня при (—5)—0° дополнительно получают 80 г II. Общий выход 1,644—1,754 кг. Белый кристаллический порошок, т. разл. в пределах 99—105°. Без дополнительной очистки его используют для следующей стадии.

2. Гидрохлорид малонамидоамидина (III). В раствор 1,55 кг (7,9 мол) II в 10 л чистого метилового спирта, находящийся в герметично закрытом аппарате, подают аммиак, поддерживая температуру 20—22° в реакционной смеси и давление в аппарате 0,5—1 атм. Насыщение аммиаком продолжают 48 часов. Расход аммиака 3,4—4,3 кг. Затем в течение 1 часа через игольчатый вентиль осторожно удаляют избыток аммиака и остаток аммиака выдувают в вакууме при 20 мм в течение 2 часов. Далее при том же вакууме и 20—40° осторожно отгоняют 5—6 л метилового спирта и остаток охлаждают до 10—15°. Выпавший III отфильтровывают, промывают 200—250 мл метилового спирта. Из маточного раствора отгоняют 3 л метилового спирта и получают еще дополнительное количество III. Общий выход III 0,864 кг (73,4% на I), т. пл. 169—176° (в пределе 2—3°).

3. Гидрохлорид фенилазомалонамидоамидина (V). В раствор 0,91 кг (6,61 мол) III в 4,4 л воды при перемешивании постепенно добавляют раствор хлористого фенилдиазония (IV), приготовленный из 0,616 кг (6,62 мол) анилина, растворенного в 3,3 л (19,7 мол) 21,9% соляной кислоты, и 0,47 кг (6,8 мол) нитрита натрия в 2,6 л воды при температуре не выше 2°. Реакционную массу размешивают 4—5 минут и добавляют к ней раствор 2,64 кг уксуснокислого натрия в 2,64 л воды, pH среды 4,0. Перемешивают в течение 2 часов и оставляют на ночь. На другой день из охлажденной до 10—15° реакционной массы отфильтровывают V и промывают водой. Получают ~3 кг V, который без очистки применяют для следующей стадии.

4. Гидрохлорид формиламиномалонамидоамидина (VI). К смеси 3 кг сырого V и 6,65 л 76% муравьиной кислоты (уд. в. 1,157) постепенно, в течение 1½ часов, добавляют при температуре 55—65° 1,365 кг цинковой пыли до исчезновения желтой окраски раствора. Реакционную массу перемешивают 30 минут, охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают выпавший муравьинокислый цинк. Цинковую соль промывают 0,7 л 76% муравьиной кислоты. Муравьиную кислоту удаляют в вакууме при температуре не выше 60°, добавляют к остатку 2 раза по 3,8 л воды, которую также отгоняют. Добавляют еще 3,8 л воды, pH раствора 4,5. Выделившийся в виде масла форманилид извлекают дихлорэтаном, остатки цинка осаждают сероводородом. Раствор после фильтрации упаривают в вакууме при температуре не выше 60°. Остаток — густое светло-желтое масло в количестве 1,278 кг — поступает без предварительной очистки на стадию получения VII.

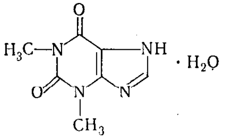
5. Гипоксантин (VII). 0,426 кг VI и 2,34 л формамида нагревают при 168—170° и перемешивании 2½ часа. Отгоняется вода. Затем охлаждают реакционную массу 5—6 часов при 10—15°, отфильтровывают VII, промывают холодной водой. Получают 0,191 кг технического 95,5% VII. Из маточного раствора после отгонки формамида, обработки остатка водой и перекристаллизации из воды получают еще дополнительное количество VII. Общий выход 0,21 кг 95,5% гипоксантина (VII) (66% на III). Гипоксантин сушат при 100°.

6. 6-Меркаптопурин гидрат (VIII). Смесь 0,29 кг (2,13 мол) VII, 5,7 кг безводного пиридина и 0,696 кг (3,13 мол) пятисернистого фосфора кипятят 3 часа. Затем отгоняют пиридин в вакууме при 200—300 мм

и температуре 70—80°. К охлажденному до комнатной температуры остатку приливают 6 л воды и после 10—12 часов нагревают 4 часа при 80°. Отфильтровывают технический VIII, промывают водой. Получают 0,551 кг сырого продукта, который смешивают с нагретым до 90° раствором 0,87 л соляной кислоты в 29 л воды. Смесь кипятят до полного растворения VIII (40—60 минут) и 20—30 минут после добавления угля. После фильтрации раствор нейтрализуют аммиачной водой до pH 4,0, охлаждают до 10°, отфильтровывают VIII и повторно очищают перекристаллизацией его с углем из 45 л воды, подкисленной соляной кислотой до pH 4,0. Получают 0,243—0,258 кг (66,9—71,2% на VII) VIII.

ТЕОФИЛЛИН *

1, 3-Диметилксантин гидрат.



$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$ М. в. 198,18

Синоним: теоцин.

Белый кристаллический порошок, без запаха, мало растворим в холодной воде, спирте, эфире и хлороформе, лучше — в горячей воде и горячем спирте, растворим в кислотах и растворах щелочей, т. пл. 271—274°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 686).

По действию теофиллин близок к другим пуриновым алкалоидам. Применяется для расширения сосудов при хронической коронарной недостаточности, при бронхиальной астме, а также в качестве мочегонного средства. Является основной частью эуфиллина.

Выпускается в порошке, таблетках по 0,1 и 0,2 г и свечах (список Б).

В растительном сырье содержится очень мало теофиллина, поэтому его получают синтетическим путем. В синтезах теофиллина в качестве исходных соединений применяют мочевую или циануксусную кислоту.

Из мочевой кислоты теофиллин получают главным образом по двум схемам. а) Мочевая кислота →8-метилксантин→1, 3, 7, 8-тетраметилксантин→1, 3-диметил-7-хлорметил-8-трихлорметилксантин→теофиллин [1]. б) Мочевая кислота→4, 5-диацетиламиноурацил→4, 5-диаминоурацил→4-амино-5-формиламиноурацил→1, 3-диметил-4-амино-5-формиламиноурацил→теофиллин [2].

Циануксусная кислота или ее эфиры и диметил-, монометил- или незамещенная мочевина являются исходными соединениями в синтезе теофиллина по схеме Траубе [3, 4].

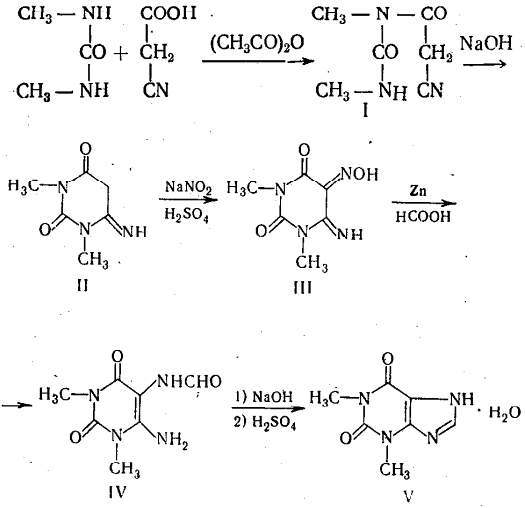
По этой схеме 1, 3-диметилмочевину конденсируют с циануксусной кислотой, продукт конденсации — цианацетилдиметилмочевину (I) подвергают циклизации и полученный 1, 3-диметил-4-иминоурацил (II) нитрозируют. 1, 3-Диметил-4-имино-5-изонитрозоурацил (III) восстанавли-

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук К. А. Чхиквадзе.

вают до 1, 3-диметил-4, 5-диаминоурацила, который формилируют и 1, 3-диметил-4-амино-5-формиламиноурацил (IV) циклизуют с образованием теофиллина (V).

При конденсации циануксусной кислоты с монометилмочевиной или мочевиной получают 3-метил-4-имино- или 4-иминоурацил, которые метилируют в положениях 1 или 1 и 3 и из 1, 3-диметил-4-иминоурацила далее весь синтез проводят по приведенной выше схеме [3, 5, 6].

Из упомянутых методов самым рентабельным является синтез теофиллина по схеме, основанной на конденсации циануксусной кислоты с 1, 3-диметилмочевиной.



1. 1, 3-Диметил-4-имино-5-изонитрозоурацил (III). В этой стадии получают последовательно: цианацетилдиметилмочевину (I), 1, 3-диметил-4-иминоурацил (II) и без выделения из реакционной среды II нитрозируют.

К 19,2 кг 25% водного раствора, содержащего 4,8 кг (44,8 мол) цианацетата натрия, при перемешивании в течение 30 минут и температуре не выше 30° прибавляют 4,65 кг (23,5 мол) 50% серной кислоты. Затем прибавляют 4,107 кг (44,8 мол) 96% кристаллической диметилмочевины и раствор упаривают в вакууме до обезвоживания при температуре не выше 60°. При достижении остаточной влажности не более 1,3% к остатку при 35—40° прибавляют 15,7 кг 95% уксусного ангидрида. Саморазогревание достигает 60—70°. При этой температуре нагревают 1 час, затем массу охлаждают до 50° и смесь уксусной кислоты и уксусного ангидрида отгоняют в вакууме. К остатку, содержащему цианацетилдиметилмочевину (I), приливают 18,7 л воды, перемешивают и при температуре до 50° обрабатывают 10% раствором едкого натра до pH 8,2. В осадок выпадает 1, 3-диметил-4-иминоурацил (II), который нитрозируют без выделения из реакционной массы следующим образом.

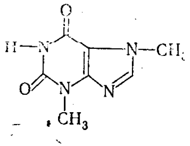
К полученной суспензии II приливают 90 л воды, смесь нагревают до 80°, прибавляют 3,26 кг (47,9 мол) нитрита натрия и тонкой струей приливают 12% серную кислоту до рН 4,5—5,5. Через 10 минут массу охлаждают до 20—25°, пурпурно-красного цвета кристаллический осадок 1, 3-диметил-4-имино-5-изонитрозоурацила (III) отфильтровывают и промывают холодной водой. Выход III 7,7—7,9 кг (85—87% на исходный цианацетат натрия).

2. Теофиллин (V). В этой стадии проводят последовательно: восстановление III, формилирование получающегося 4, 5-диаминопроизводного и циклизацию 1, 3-диметил-4-амино-5-формиламиноурацила (IV) без выделения промежуточных соединений из реакционной среды.

К 51,5 л разбавленной муравьиной кислоты, содержащей 20,6 кг продукта, при 20—25° прибавляют 6 кг (29,7 мол) III и при перемешивании и охлаждении порциями в течение 3½ часов добавляют 5,6 кг цинковой пыли, поддерживая при этом температуру 28—32°. По мере восстановления изонитрозопроизводного реакционная масса обесцвечивается и после этого через 20—25 минут перемешивания муравьиную кислоту отгоняют в вакууме при 60° в течение 4 часов. К остатку, содержащему формильное производное (IV), приливают 50 л воды, перемешивают до получения однородной суспензии и нейтрализуют ее прибавлением водного раствора едкого натра до рН 6,0. После этого приливают 19,2 кг 42% едкого натра до рН 9,5—10,0, реакционную массу быстро нагревают до 90°, дают выдержку 10 минут, затем охлаждают до 40—45° и прибавляют 50% серную кислоту до рН 4,5—5,0. При подкислении вначале осадок полностью растворяется и очень быстро начинает выпадать в осадок кристаллический теофиллин (V). Массу перемешивают 1 час, охлаждают до 25—30°, технический V отсасывают и промывают холодной водой. Очищают V перекристаллизацией из кипящей воды, первый раз — в отношении 1 : 11, второй раз — в отношении 1 : 7. Получают 3,8—3,85 кг (64,5—65,3% на III) V, т. пл. 271—274°.

ТЕОБРОМИН *

3, 7-Диметилксантин.



$C_7H_8N_4O_2$ **М. в. 180,17**

Белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса, очень мало растворим в холодной воде и в органических растворителях, мало растворим в горячей воде, легко растворим в кислотах и разбавленных растворах щелочей.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 684).

Теобромин относится к алкалоидам пуринового ряда. Стимулирует сердечную деятельность, расширяет венечные сосуды и мускулатуру

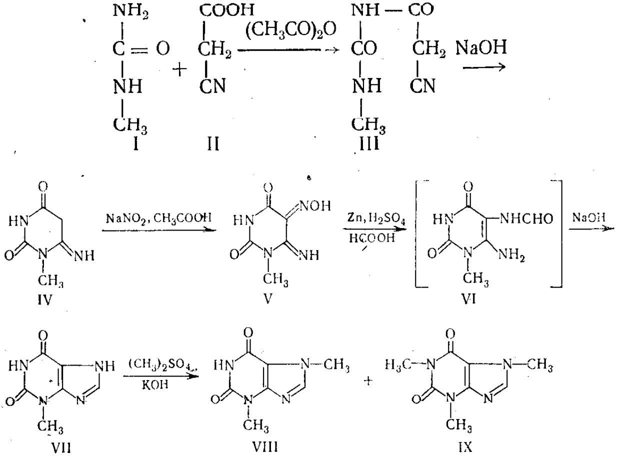
* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук К. А. Чхиквадзе.

бронхов, оказывает диуретическое действие. Применяется при спазмах сосудов сердца и отеках сердечного и почечного происхождения.

Выпускается в таблетках по 0,25 г, в виде натриевой соли в комплексе с салицилатом натрия (диуретин) (список Б).

Теобромин получают из шелухи бобов какао или синтетическим путем [1]. Синтезы теобромина осуществляют: 1) из мочевой кислоты [2], 2) из монометилмочевины и циануксусной кислоты [3] или ее эфиров [4].

Наилучшие результаты получены, исходя из монометилмочевины (I) и из циануксусной кислоты (II). Продукт конденсации этих компонентов в присутствии уксусного ангидрида — N-цианацетил-N′-метилмочевину (III) — циклизуют в щелочной среде и образующийся при этом 3-метил-4-иминоурацил (IV) нитрозируют. Изонитрозопроизводное (V) восстанавливают и полученный 3-метил-4, 5-диаминоурацил формилируют. Затем 3-метил-4-амино-5-формиламиноурацил (VI) подвергают циклизации в щелочной среде и далее 3-метилксантин (VII) метилируют диметилсульфатом. В процессе метилирования 3-метилксантина (VII) преимущественно образуется теобромин (VIII), но одновременно получается и некоторое количество кофеина (IX), который после отделения теобромина извлекают из маточных растворов. Очищают теобромин переосаждением из растворов в кислоте или в щелочах, а кофеин — перекристаллизацией из воды.



1. N-Цианацетил-N′-метилмочевина (III). К 56 кг (119,8 мол) 22,9% водного раствора цианацетата натрия прибавляют 12,3 кг (62,7 мол) 50% серной кислоты при перемешивании в течение 1 часа, поддерживая температуру не выше 30°. Затем прибавляют 38,57 кг (119,8 мол) 23% водного раствора монометилмочевины и смесь упаривают в вакууме при температуре не выше 60° в массе до обезвоживания реакционной массы. В пробе определяют содержание влаги и, если оно не превышает 1,3%, снижают температуру до 40—45° и прибавляют 22,7 кг уксусного

ангидрида. При этом вначале температура падает до 35°, а затем самопроизвольно повышается. Регулируют температуру внешним охлаждением в пределах 65—70° и после окончания саморазогревания при этой температуре выдерживают 1 час. Если саморазогревания нет, выдержку удлиняют до 2 часов. Затем реакционную массу охлаждают до 50° и отгоняют в вакууме при 60—65° смесь уксусной кислоты с уксусным ангидридом. К остатку приливают 40 л воды, массу перемешивают 30 минут, охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. Получают 39,5 кг влажного продукта, содержащего 13,4 кг (79,3%) III, которая без очистки пригодна для применения в следующей стадии.

Уксуснокислые маточные растворы содержат смесь III и изомерной ей N-цианацетил-N-метилмочевины. Маточные растворы подвергаются отдельной переработке. После упаривания смесь цианацетил-N-метилмочевин циклизуют, полученную смесь 1-метил- и 3-метил-4-иминоурацилов метилируют до 1,3-диметил-4-иминоурацила и последний применяют в синтезе теофиллина [5].

2. 3-Метил-4-имино-5-изонитрозоурацил (V). К 18,57 кг 42% раствора едкого натра при перемешивании прибавляют суспензию 13,75 кг (39 мол) 40% III в 7,4 л воды при температуре не выше 25—30° в течение 2—2½ часов. Выдерживают 3 часа и полученную натриевую соль 3-метил-4-иминоурацила растворяют при добавлении 80 л воды, подогретой до 30°. Раствор подкисляют 19 кг 50% серной кислоты до pH 5,5—6,0. При этом в осадок выпадает кристаллический 3-метил-4-иминоурацил (IV), температура поднимается до 50—60°. Через несколько минут температуру поднимают до 90°, добавляют 3,14 кг (44,8 мол) 98,5% нитрита натрия и подкисляют раствор 24,48 кг 35% уксусной кислотой до pH 4,0—4,5. Через 5—10 минут массу быстро охлаждают и пурпурно-красного цвета V отфильтровывают. Его промывают холодной водой, отжимают и получают 90% V 6,66—6,77 кг (90,3—91,8%). Изонитрозопроизводное без очистки пригодно для применения в следующей стадии.

3. 3-Метилксантин (VII). В этой стадии последовательно проводят: восстановление изонитрозопроизводного (V), формилирование 3-метил-4, 5-диаминоурацила и циклизацию формильного производного (VI) без выделения полупродуктов из реакционной среды [6].

5,81 кг (108,7 мол) 86% муравьиной кислоты разбавляют 19 л воды, охлаждают до 12—16° и прибавляют 6,67 кг (35,2 мол) 90% изонитрозопроизводного V. При перемешивании порциями прибавляют цинковую пыль и 58% серную кислоту, строго соблюдая температуру 28—32° (не выше). В первые 3 порции прибавляют по 1,5 кг цинковой пыли и по 2,7 кг серной кислоты, в 4-ю порцию — 1,1 кг цинковой пыли и 1,95 кг серной кислоты. Всего расходуют 5,6 кг (85,6 мол) цинковой пыли и 10 кг (60 мол) 58% серной кислоты. Прибавление реагентов продолжается около 4 часов, к концу восстановления масса обесцвечивается, нагревают 1 час при 28—30°, а затем 2½ часа при 80°. Затем охлаждают до 60°, приливают 50 л воды и через 1 час нейтрализуют до pH 7,0 добавлением 9,57 кг 40% раствора едкого натра. Для циклизации формильного производного к нейтральному раствору прибавляют 20,72 кг 40% раствора едкого натра, через 10 минут перемешивания в пробе определяют содержание свободной щелочи (не должно быть больше 10—12 г в 1 л) и реакционную массу нагревают в течение 1 часа до 93—95°. Выдерживают при этой температуре 1½ часа и проверяют щелочность среды, она должна иметь pH не ниже 8,2. Затем массу охлаждают до 60—70° и к ней прибавляют 33,05 кг 58% серной кислоты до pH 2,0—3,0 (в пробе проверяют кислотность; свободной серной кислоты должно быть не менее 80—90 г в 1 л).

В течение 1 часа охлаждают реакционную массу до 40—50°, 3-метилксантин отфильтровывают и промывают теплой водой (30—35°) до исчезновения кислой реакции в промывной воде. Получают технического 3-метилксантина, содержащего 50% влаги, 10—10,4 кг (85,4%). Очищают 3-метилксантин переосаждением из растворов в 50% серной кислоте или выделением в виде калиевой соли из растворов в едком кали [7].

4. Теобромин (3, 7-диметилксантин) (VIII). 8,3 кг (50 мол) 3-метилксантина растворяют при перемешивании и нагревании до 60° в 31,5 л водного раствора едкого кали, содержащего 2,8 кг (50 мол) KOH. К раствору приливают 31,5 л метилового спирта и при 60° в течение 1 часа прибавляют тонкой струей 6,3 кг (50 мол) диметилсульфата. При этом щелочная реакция на бумажке с фенолфталеином исчезает, но сохраняется по бумажке с бромтимолсиним (зеленовато-голубая окраска). Такую реакцию соблюдают до конца метилирования, для чего в течение 40 минут к реакционной массе одновременно прибавляют еще 3,7 кг (29 мол) диметилсульфата и 18,4 л раствора едкого кали, содержащего 1,63 кг (29 мол) KOH. Время от времени проверяют реакцию среды, регулируя pH скоростью прибавления диметилсульфата и раствора едкого кали.

Перед концом прибавления всего количества реагентов в пробе проверяют наличие в реакционной массе 3-метилксантина (образование фиолетового комплекса с окисными солями кобальта). Если проба показывает отсутствие VII, реакцию заканчивают, если, наоборот, проба показывает, что в реакционной массе еще есть VII, продолжают прибавление диметилсульфата и едкого кали.

По окончании метилирования массу перемешивают 1 час, охлаждают до 20—25° и подкисляют серной кислотой до pH 5,5—6,0. Через 8 часов осадок теобромина отфильтровывают. Промывают теобромин теплой водой (30°) до исчезновения сульфатов в промывной воде и маточные растворы с первыми порциями промывной воды, содержащие кофеин, передают на экстракцию.

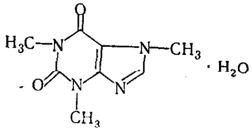
Очищают теобромин переосаждением из раствора в 42% серной кислоте или из щелочных растворов [7].

Получают 6,3 кг (70%) теобромина.

Из маточных растворов после экстракции и очистки получают 1,2 кг (12,3%) кофеина.

КОФЕИН *

1, 3, 7-Триметилксантин гидрат.



$C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$ М. в. 212,21

Синоним: теин.

Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, горьковатого вкуса, без запаха, медленно растворим

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук К. А. Чхиквадзе.

в холодной, легко — в горячей воде, хлороформе, трудно растворим в спирте, т. пл. 234—237°.

Испытания на подлинность, чистоту, количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 198).

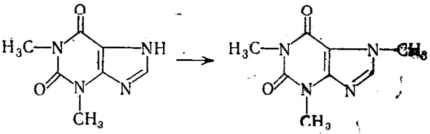
Кофеин возбуждает центральную нервную систему, усиливает сердечную деятельность. Применяется как стимулятор центральной нервной системы, при сердечно-сосудистой недостаточности, при мигрени.

Выпускается в порошках и комбинированных таблетках — аскафен, новомигрофен, новоцефальгин, пирамеин, цитрамон (список Б).

Кофеин содержится в листьях чайного куста, зернах кофе. Его получают при приготовлении кофе без кофеина или извлекают из отходов чайного производства. Кофеин может быть получен также синтетическим путем. В одном из методов в качестве исходного вещества используется мочевая кислота, которая через 8-метилксантин, 1, 3, 7, 8-тетраметилксантин и 1, 3, 7-триметил-8-трихлорметилксантин превращается в кофеин [1].

Наиболее распространенными и доступными являются синтезы кофеина по схеме Траубе из циануксусной кислоты или ее эфиров конденсацией с мочевиной, монометил- или диметилмочевиной, т. е. в конечном виде из теофиллина, теобромина или 3-метилксантина, получение которых описано в соответствующих статьях по теофиллину и теобромину. Теофиллин метилируют диметилсульфатом в положении 7, теобромин — в положении 1 и 3-метилксантин — в положениях 1 и 7.

Самым перспективным исходным соединением для синтеза кофеина (II) является теофиллин (I), получающийся из циануксусной кислоты и 1, 3-диметилмочевины (см. «Теофиллин»).

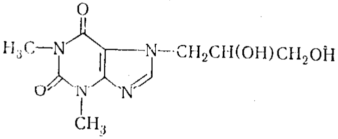


I II

1, 3, 7-Триметилксантин (II). 7,4 кг (37,3 мол) теофиллина растворяют в 31 л воды, содержащей 2,3 кг едкого кали, и при перемешивании и температуре 25—30° к раствору калиевой соли теофиллина в течение $1^1/_2$—2 часов прибавляют 4,7 кг (37,2 мол) диметилсульфата. Затем к реакционной смеси приливают 44% водный раствор едкого кали, содержащий 0,46 кг щелочи, и в течение 45—60 минут приливают вторую порцию диметилсульфата [1,5 кг (12 мол)]. Всего расходуется 2,76 кг (49,2 мол) едкого кали и 6,2 кг (49,2 мол) диметилсульфата. По окончании прибавления диметилсульфата в осадок выпадает кристаллический кофеин и масса густеет. Через 1 час нейтрализуют реакционную массу 50% серной кислотой до pH 7,0, нагревают до 80°, раствор обрабатывают углем и фильтруют. Дают фильтрату охладиться до 50°, затем охлаждают до 10°, кофеин отсасывают и промывают дистиллированной водой. Получают 6,81 кг (86%) кофеина. Из маточных растворов извлекают кофеин дихлорэтаном, получают еще 8—10% чистого продукта, т. пл. 234—237°.

ДИПРОФИЛЛИН *

DL-7-(2′, 3′-Диоксипропил)-теофиллин.



$C_{10}H_{14}N_4O_4$ М. в. 254,25

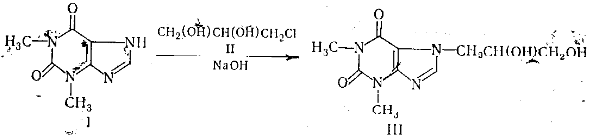
Белый мелкокристаллический порошок горького вкуса, растворим в воде (1 : 10) и кипящих спиртах, практически не растворим в ацетоне, хлороформе и эфире, т. пл. 158—163°.

Испытания на подлинность, чистоту и количественное определение регламентируются Госфармакопеей X (стр. 259).

Дипрофиллин — водорастворимое производное теофиллина. Подобно теофиллину вызывает расширение бронхов и коронарных сосудов сердца. Применяется при бронхиальной и сердечной астме, при хронической коронарной недостаточности.

Выпускается в таблетках по 0,2 г и в ампулах по 10 мл 10% раствора (список Б).

Синтез дипрофиллина (III) осуществляют путем взаимодействия натриевой соли теофиллина с α-монохлоргидрином глицерина (II) [1—3].



7-(2′,3′-Диоксипропил)-теофиллин (III). К раствору 0,23 кг (5,65 мол) едкого натра в 3,2 л воды при размешивании прибавляют 1 кг (5,55 мол) теофиллина (I), нагревают до 50—60° и размешивают 40—50 минут, затем при той же температуре и перемешивании приливают в течение 40—50 минут 0,71 кг (6,43 мол) II. После этого температуру реакционной массы повышают до 90° и нагревают 2—3 часа. К концу этого времени pH устанавливается 7,0. Конец реакции определяют по следующей пробе: к 2 мл реакционного раствора прибавляют 1 мл 5% раствора едкого натра и 1 мл 10% раствора азотнокислого кобальта. Смесь должна окраситься в голубой цвет. При наличии не вошедшего в реакцию I появляется фиолетовая окраска. Когда реакция заканчивается, отгоняют воду досуха в вакууме при 65—70° и 20—25 мм. Остатки воды отгоняют с бензолом (0,7 л). Для получения чистого III необходима трехкратная перекристаллизация из спирта (~1 : 10) с обработкой нейтральным активированным углем. После такой очистки получают 0,802 кг (55,9%) III.

---

* Пересмотрено и отредактировано с участием канд. хим. наук Р. Г. Глушкова.

АЛЛАЦИЛ

1. *Clavier A.* Bull. soc. Chim. France, 1954, 646.—2. *Крафт М. Я., Бородина Г. М.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 144.

АМИЗИЛ

1. *Макуха М. П.* Фармац. журн., 1962, 6, 7.

АМИКАЗОЛ

1. *Самоловова В. Г., Ермолаева В. Г., Гортинская Т. В., Яшунский В. Г., Щукина М. Н.* Мед. пром. СССР, 1959, 5, 23.

АМИНАЗИН

1. *Charpentier P.* et al. Compt. rend. Acad. Sci., 1952, 235, 59.—2. *Щукина М. Н., Савицкая Н. В., Цизин Ю. С.* Мед. пром. СССР, 1957, 3, 20; Химия и медицина. Аминазин. Медгиз, 1959, 28.—3. *Савицкая Н. В.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1/12, 109.—4. *Русецкий Л. О., Захарова В. И., Полубояров Г. М.* Авт. свид. 194095; Р. ж. хим., 1968, 5Н483П.—5. *Савицкая Н. В. Щукина М. Н.* и др. Авт. свид. 109347; Бюлл. изобр., 1957, 12, 60.—6. *Савицкая Н. В., Цизин Ю. С., Щукина М. Н.* ЖОХ, 1956, 26, 2900; *Русецкий Л. О.* Мед. пром. СССР, 1962, 8, 34; Авт. свид. 112580; Бюлл. изобр., 1958, 8, 34.—7. *Григоровский А. М., Терентьев Е. М.* Авт. свид. 60208; Бюлл. изобр., 1941, 5, 12; *Федоров В. С.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1953, 2, 33; *Русецкий Л. О., Неугодов П. П.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1955, 1/6, 53; *Рязанцев М. Д.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1955, 1/6, 94.—8. *Савицкая Н. В., Цизин Ю. С., Щукина М. Н.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1956, 1/9, 77; *Григоровский А. М., Савицкая Н. В., Щукина М. Н.* и др. Авт. свид. 105356; *Русецкий Л. О.* Мед. пром. СССР, 1957, 9, 34; Авт. свид. 109389; Бюлл. изобр., 1957, 11, 18.—9. *Делекторский Н. В., Дыханов Н. Н.* Мед. пром. СССР, 1958, 9, 40.—10. *Гортинская Т. В., Савицкая Н. В., Самоловова В. Г., Цизин Ю. С., Щукина М. Н.* Мед. пром. СССР, 1957, 4, 23; Авт. свид. 105447; Бюлл. изобр., 1957, 3, 19.

АМИНОАКРИХИН

1. *Першин Г. Н., Григоровский А. М., Новицкая Н. А., Ульмер В. Э., Бове М. В., Розенберг Е. Л.* Авт. свид. 102259; Бюлл. изобр., 1956, 1, 59.—2. *Шмулевич А. И., Григоровский А. М., Бобошина Н. А., Али-Заде Н. А.* Авт. свид., 82331; Бюлл. изобр., 1950, 4, 45.—3. *Григоровский А. М., Веселитская Т. А.* ЖОХ, 1956, 26, 466.—4. *Воробьев М. А., Черняева А. Т., Кузьмичева Т. П.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 97.—5. *Дыханов Н. Н., Горлач Г. А., Серговская В. П.* Мед. пром. СССР, 1960, 6, 22.—6. *Магид-

сон О. Ю., Григоровский А. М., Максимов В. И., Марголина Р. С. Хим.-фарм. пром., 1935, 1, 26.—7. *Магидсон О. Ю., Григоровский А. М., Мельникова В. Н., Клейн С.* Пром. орг. химии, 1936, 1, 586.—8. *Кнунянц И. Л., Беневоленская З. В., Челинцева Г. В.* и др. Изв. АН СССР, 1934, 165.—9. *Григоровский А. М., Марголина Р. С., Магидсон О. Ю.* Авт. свид. 50851; Бюлл. изобр., 1937, 4, 11.

АМИНОХИНОЛ

1. *Rubtsov M. V., Pershin G. N., Yanbuktin N. A., Pelenitsina L. A., Gurevich T. I., Novitskaya N. A., Milovanova S. N., Vichkanova S. A.* J. Med. Pharm. Chem., 1960, 2, 113.—2. *Першин Г. Н., Рубцов М. В., Новицкая Н. А., Янбухтин Н. А., Пеленицина Л. А.* Авт. свид. 127202; Бюлл. изобр., 1960, 6, 76.—3. *Limpach L.* Ber., 1931, 64, 969.—4. *Price Ch. C., Leonard N. J., Reitsema R. H.* J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 1256; *Steck E. A., Hallock L. L., Holland A. J., Fletcher L. T.* J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 1012.—5. *Bachman G. B., Bennett G. E., Barker R. S.* J. Org. Chem., 1950, 15, 1278.

АПРЕССИН

1. *Сычева Т. П., Кузьмичева Т. П., Черняева А. Т., Трупп Т. Х., Щукина М. Н.* Мед. пром. СССР, 1960, 2, 13.

АПРОФЕН

1. *Машковский М. Д., Рубцов М. В., Либерман С. С., Копылова Н. А., Волковинская Л. П.* Авт. свид. 105506; Бюлл. изобр., 1957, 3, 39—2. *Копылова Н. А., Рубцов М. В.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 34.—3. *Островская Ю. А., Адамович А. И.* Мед. пром. СССР, 1959, 4, 45.—4. *Копылова Н. А.* Мед. пром. СССР, 1961, 3, 38.

АРМИН

1. *Разумов А. И., Алуф М. А.* Авт. свид. 102461; Бюлл. изобр., 1956, 2, 56.—2. *Разумов А. И., Маркович Е. А., Мухачева О. А.* Авт. свид. 103034; Бюлл. изобр., 1956, 4, 24.—3. *Разумов А. И., Маркович Е. А., Мухачева О. А.* Химия и применение фосфорорганических соединений. Изд-во АН СССР. М., 1957, 194.—4. *Разумов А. И., Маркович Е. А., Решетникова А. Д.* ЖОХ, 1957, 27, 2394.

АРПЕНАЛ

1. *Мнджоян О. Л.* Арпенал и опыт его клинического применения. Ереван, 1964.

АЦЕКЛИДИН

1. *Машковский М. Д., Рубцов М. В., Михлина Е. Е., Зайцева К. А., Комарова Н. А.* Авт. свид. 140166; Бюлл. изобр., 1961, 15, 34.—2. *Михлина Е. Е., Рубцов М. В.* ЖОХ, 1960, 30, 163.

АЦЕФЕН

1. *Rembiesa R.* Dissertationes Pharm., 1962, 14, 271 C. A., 1963, 59, 2859d.

БАМЕТАНСУЛЬФАТ

1. *Смолина Н. Е., Горохова Т. С., Дорохова М. И., Михалев В. А.* Авт. свид. 160714; Бюлл. изобр., 1964, 5, 12.—2. *Смолина Н. Е., Дорохова М. И., Михалев В. А.* Авт. свид. 100493; Бюлл. изобр., 1955, 4,

11.—3. *Смолина Н. Е., Михалев В. А., Дорохова М. И., Горохова Т. С.* Авт. свид. 163631; Бюлл. изобр., 1964, 13, 26.—4. *Teotino U. M., Friz L. P., Steis G., Bella D. D.* 11. Farmaco Ed. sci., 1962, 17, 252; С. А., 1963, 58, 8335.

БАТИЛОЛ

1. *Маркова Ю. В., Зенкова Л. Н., Щукина М. Н.* Мед. пром. СССР, 1965, 5, 7.—2. *Davies G. G., Heilbron I. M., Owens W. M.* J. Chem. Soc., 1930, 2542.—3. *Kornblum N., Holmes H. N.* J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 3045.—4. *Davies W. H., Heilbron I. M., Jones W. E.* J. Chem. Soc., 1933, 165.—5. *Stegerholk L. J., Verkade P. E.* Rec. trav. chim., 1956, 75, 143.—6. *Baer E., Fischer H. O. L.* J. Biol. Chem., 1941, 140, 397.—7. *Baylis R. L., Bevan T. H., Malkin T.* J. Chem. Soc., 1958, 2962.—8. *Gupta S. C., Kummerow F. A.* J. Org. Chem., 1959, 24, 409.

БЕМЕГРИД

1. *Thole F. B., Thorpe I. F.* J. Chem. Soc., 1911, 99, 429.—2. *Benica W. S., Wilson Ch. O.* J. Am. Pharm. Ass. Sci. Edit., 1950, 39, 451.

БЕНЗАМОН

1. *Юрист И. М., Хромов-Борисов Н. В., Юдовская Б. Д.* Авт. свид. 93036; Бюлл. изобр., 1951, 12, 25.—2. *Юрист И. М., Хромов-Борисов Н. В., Юдовская Б. Д.* Авт. свид. 91639; Бюлл. изобр., 1951, 12, 25.—3. *Robynson J. C., Snyder H. R.* Org. Sinthesis, 1943, 23, 70.

БЕНЗАЦИН

1. *Копылова Н. А., Рубцов М. В., Авророва Е. А.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1956, 1, 28.

БЕНЗОНАЛ

1. *Кулев Л. П., Степанова Г. М., Столярчук В. Г., Нечаева О. Н.* ЖОХ, 1960, 30, 1385.

БЕНЗОТЭФ

1. *Пейсахович И. М., Родионов П. В., Корнев К. А., Проценко Л. Д., Николаева С. В., Сологуб И. Н.* Авт. свид. 152438; Бюлл. изобр., 1963, 22, 91.—2. *Проценко Л. Д., Корнев К. А.* Укр. хим. журн., 1958, 24, 636.—3. *Fitherley A., Worral E.* J. Chem. Soc., 1909, 95, 1143.—4. *Кирсанов А. В., Макитра Р. Г.* ЖОХ, 1956, 26, 905.—5. *Кирсанов А. В., Макитра Р. Г.* ЖОХ, 1956, 26, 907.

БЕТАЗИН

1. *Потехина П. С., Суворов Н. Н.* Авт. свид. 129936; Бюлл. изобр., 1960, 13, 73.—2. *Морозовская Л. М., Лейбельман Ф. Я.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 30.—3. *Posner T.* Ber., 1903, 36, 4305; 1905, 38, 2316.—4. *Rodionow W. M., Fedorowa A. M.* Ber., 1927, 60, 804.—5. *Johnson T. B., Livak J. E.* J. Am. Chem. Soc., 1936, 58, 299.—6. *Суворов Н. Н., Авраменко В. Г., Морозовская Л. М.* Авт. свид. 104779; Бюлл. изобр., 1956, 12, 12.—7. *Родионов. В. М., Суворов Н. Н., Авраменко В. Г., Морозовская Л. М.* ЖОХ, 1957, 27, 2234.

БИЛИГНОСТ

1. *Вишневская Г. О., Горбунова А. С., Желобенко В. А., Фиалков Ю. А., Шевченко О. И., Ягупольский Л. М.* Мед. пром. СССР, 1960, 9, 25.

БИЛИТРАСТ

1. *Baker W., Sansbury H.* J. Soc. Chem. Ind., 1943, 62, № 11, 191; C. A., 1944, 38, 2041.—2. *Faltis F., Wrann S., Kühas E.* Ann., 1932, 497, 86. — 3. Англ. пат. 559024; C. A., 1946, 40, 1883.

БУТАДИОН

1. Швейц. пат. 266236; C. A., 1950, 44, 9484. — 2. Швейц. пат. 269980; C. A., 1952, 46, 539.—3. Англ. пат. 646597; C. A., 1951, 45, 7602.—4. *Магидсон О. Ю., Соколова В. Н.* Химия и медицина. Бутадион. Медгиз, 1958.—5. *Магидсон О. Ю., Соколова В. Н.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1956, 1/9, 86.—6. *Магидсон О. Ю., Соколова В. Н.* ЖОХ, 1956, 26, 604.

БУТАМИД

1. *Акифьева Т. Н.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 118.—2. *Засосов В. А., Акифьева Т. Н., Веселитская Т. А.* Мед. пром. СССР, 1960, 1, 7.—3. *Хараг И. М., Явлинский М. Д., Савин В. М.* Мед. пром. СССР, 1962, 2, 39.—4. *Хараг И. М., Явлинский М. Д., Савин Б. М.* Авт. свид. 128015; Бюлл. изобр., 1960, 9, 18.

ГАЛОХИН

1. *Бехли А. Ф.* ДАН СССР, 1955, 101, 679.—2. *Ставровская В. И.* ЖОХ, 1955, 25, 331.—3. *Bureckhalter J. H., McWald H. A., Tendick F. H.* J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1024.

ГЕКСАМИДИН

1. *Струков И. Т., Власов А. С., Кукушкина Т. Е., Васильева Т. Г.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 81.—2. *Струков И. Т.* Авт. свид. 128858; Бюлл. изобр., 1960, 11, 16.—3. *Wallingford V. H., Jones D. M., Homeyer A. H.* J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 576.—4. *Horning E. C., Finelly A. F.* J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 3204.—5. Герм. пат. 590175; Ch. Zb., 1934, 105, (I), 1354.—6. Герм. пат. 310426; Ch. Zb., 1919, 90 (II), 262.—7. Амер. пат. 2578847; C. A., 1952, 46, 6162.—8. Амер. пат. 2637730; Р. ж. хим., 1954, 42276.—9. *Ванина М. И., Гангрский П. А., Гаценко Л. Г., Волкова Т. Н., Бочкова Е. К., Струков И. Т.* Авт. свид. 128022; Бюлл. изобр., 1960, 9, 19.

ГЕКСОБАРБИТАЛ

1. Нем. пат. 595175; Frdl., 1934, 19, 1195.—2. *Buděsinský Z., Protiva M.* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 252.—3. BIOS, N 1404, 94.—4. *Ванаг Г. Я., Станкевич Э. Ю., Ромадан Ю. П.* Мед. пром. СССР, 1959, 9, 27.

ДЕКАМИН

1. *Ochiai E.* J. Org. Chem., 1953, 18, 534.—2. *Pfitzinger W.* J. pr. Chem., 1888, 38, 582—3. Герм. пат. 290703; Frdl., 1917, 12, 724.—4. *Meyer H., Monatsh.*, 1907, 28, 52.—5. *Onda M.* J. Pharm. Soc. Japan, 1954, 74, 911.—6. *Засосов В. А., Акифьева Т. Н., Зейфман В. И., Шагалов Л. Б., Кузнецова И. А., Вильман К. П., Бочкова Е. К.* Авт. свид. 163184; Бюлл. изобр., 1964, 12, 23.

ДЕМОРФАН

1. *Schnider O., Grüssner A.* Helv., 1951, 34, 2211.—2. Амер. пат. 2676177; Р. ж. хим., 1956, 62957П. — 3. Швейц. пат. 297994; C. A., 1956,

50, 5781.—4. Пат. ГДР 15070; Р. ж. хим., 1959, 72354П. — 5. *Соколова В. Н., Магидсон О. Ю., Дижур А. Е.* Мед. пром. СССР, 1963, 10, 14.—6. *Соколова В. Н., Магидсон О. Ю.* Мед. пром. СССР, 1962, 11, 12.

ДИАЗОЛИН

1. *Hörlein U.* Ber., 1954, 87, 463.—2. *Кучерова Н. Ф., Кочетков Н. К.* ЖОХ, 1956, 26, 3149.—3. Англ. пат. 721171; Р. ж. хим., 1958, 5540П.

ДИАКАРБ

1. *Roblin R. O., Clapp J. W.* J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 4890; *Miller W. H., Dessert A. M., Roblin R. O.* J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 4893.—2. *Selmiciu I., Popovici N., Iacobescu S., Costea T.*, Československ. Farm., 1957, 6, 24.—3. *Freunel M., Wischewiansky S.* Ber., 1893, 26, 2877.—4. *Щукина М. Н.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 123.—5. *Щукина М. Н., Предводителева Г. С., Розанова Ю. М., Аронсон Ю. П.* Авт. свид. 118504; Бюлл. изобр., 1959, 6, 10.—6. *Ainsworth C.* J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5201.—7. *Baron M., Wilson C.* J. Org. Chem., 1958, 23, 1021.—8. *Предводителева Г. С., Щукина М. Н.* Мед. пром. СССР, 1959, 9, 24.

ДИБАЗОЛ

1. *Порай-Кошиц Б. А., Гинзбург О. Ф., Эфрос Л. С.* ЖОХ, 1947, 17, 1768.—2. *Порай-Кошиц Б. А., Хархарова Г. М.* ЖОХ, 1955, 25, 2138.—3. *Walter R., Pulawski T.* J. pr. Chem., 1899, 59, 253.

ДИКАИН

1. *Фельдман И. Х., Копелиович Э. Д.* ЖПХ, 1944, 17, 588.—2. *Buděšínský Z., Protiva M.* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 175.—3. Герм. пат. 473216; Frdl., 16, 2426.—4: *Shapiro D.* J. Soc. Chem. Ind., 1945, 64, 177.

ДИКОЛИН

1. *Шарапов И. М., Никитская Е. С., Рубцов М. В., Машковский М. Д., Усовская В. С.* Авт. свид. 128808; Бюлл. изобр., 1960, 20, 84.—2. *Рубцов М. В., Никитская Е. С., Усовская В. С., Лейбельман Ф. Я., Осминская Т. А.* Авт. свид. 136376; Бюлл. изобр., 1961, 5, 26.—3. *Рубцов М. В., Никитская Е. С., Усовская В. С.* ЖОХ, 1956, 26, 130.

ДИМЕДРОЛ

1. *Данкова Т. Ф., Преображенский Н. А., Миропольская М. А.* ЖОХ, 1951, 21, 570.—2. *Портнов М. А.* Мед. пром. СССР, 1964, 3, 24.

ДИМЕКАРБИН

1. *Виноградова Е. В., Гринев А. Н., Данусевич И. К., Дзик М. Ф.* и др. Вестн. АМН СССР, 1963, 1, 69.—2. *Гринев А. Н., Терентьев А. П., Ильюченок Т. Ю., Шадурский К. С.* Авт. свид. 200119; Изобр., пром. образцы и тов. знаки, 1967, 16, 84.—3. *Гринев А. Н., Ильюченок Т. Ю., Шадурский К. С.* Хим.-фарм. жур., 1967, 6, 60.—4. *Гринев А. Н., Кульбовская Н. К., Терентьев А. П.* ЖОХ, 1955, 25, 1355.—5. *Гринев А. Н., Ермакова В. Н., Вротек Е., Терентьев А. П.* ЖОХ, 1959, 29, 2777.—6. *Гринев А. Н., Ермакова В. Н., Терентьев А. П.* ЖОХ, 1962, 32, 1948.

ДИМЕКОЛИН

1. *Шарапов Н. М., Никитская Е. С., Рубцов М. В., Усовская В. С.* Авт. свид. 213263; Изобр., пром. образцы и тов. знаки, 1968, 10, 81.—2. *Вышинская Т. Е.* Сов. Мед., 1967, 4, 123.—3. *Рубцов М. В., Никитская Е. С., Усовская В. С., Лейбельман Ф. Я., Осминская Т. А.* Авт. свид. 136376; Бюлл. изобр., 1961, 5, 26.—4. *Никитская Е. С., Левкоева Е. И., Усовская В. С., Рубцов М. В.* Хим.-фарм. журн., 1967, 3, 48.

ДИМЕРИН

1. *Schnider O., Frick H., Lutz A. H.* Experientia, 1954, 10, 135.—2. *Bernhard K., Brubacher G., Lutz A. H.* Helv., 1954, 37, 1839.—3. *Струков И. Т., Колганова О. А., Потапова В. Г.* Мед. пром. СССР, 1959, 9, 9.

ДИНЕЗИН

1. *Савицкая Н. В.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1959, 1, 42.—2. *Щукина М. Н., Савицкая Н. В., Цизин Ю. С.* Мед. пром. СССР, 1957, 3, 20.—3. *Щукина М. Н., Савицкая Н. В., Цизин Ю. С.* Химия и медицина. Аминазин. Медгиз, 1959, 28.—4. *Морозовская Л. М., Кашникова Н. М., Воробьев М. А., Прейн Н. Г., Ванина М. И., Савицкая Н. В., Щукина М. Н.* Авт. свид. 109347; Бюлл. изобр., 1957, 12, 60.

ДИПИН

1. *Чернов В. А., Сергиевская С. И., Кропачева А. А.* Фармакол. и токсикол., 1956, 4, 30.—2. *Чернов В. А., Лыткина В. Б.* Вопр. онкол., 1957, 3, 546.—3. *Sparkes S. J., James E.* et al. Proc. Am. Ass. Canc. Res., 1956, 2, 149.—4. *Кропачева А. А., Кашникова Н. М., Ключарева З. Д., Сергиевская С. И.* Авт. свид. 158278; Бюлл. изобр., 1963, 21, 15.

ДИПРАЗИН

1. *Прейн Н. Г.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 105.

ДИПРОФЕН

1. *Либерман С. С., Машковский М. Д., Рубцов М. В., Копылова Н. А.* Авт. свид. 109348; Бюлл. изобр., 1957, 10, 101.—2. *Копылова Н. А., Рубцов М. В.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 40.

ДИПРОФИЛЛИН

1. *Maney P. V., Jones J. W., Gross E. G., Korns H. M.* J. Am. Pharm. Ass., 1946, 35, 266.—2. *Jones J. W., Maney P. V.* Амер. пат. 2575344; С. А., 1952, 46, 1722.—3. *Семиколенных Л. М., Кацнельсон М. Г., Дельник В. Б.* Мед. пром. СССР, 1965, 8, 21.

ДИХЛОТИАЗИД

1. *Logemann W., Giraldi P., Galimberti S.* Ann., 1959, 623, 157.—2. *Close W. J., Swett L. R., Brady L. E., Short J. H., Vernsten M.* J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 1132.—3. *Novello F. C., Bell S. C., Abrams E. L., Ziegler C., Sprague J. M.* J. Org. Chem., 1960, 25, 965.—4. *Whitehead C. W., Traverso J. J., Marshall F. J., Morrison D. E.* J. Org. Chem., 1961, 26, 2809; исп. пат. 249220; С. А., 1962, 56, 3497.—5. Англ. пат. 877056; С. А., 1962, 57,

12386.—6. Герм. пат. 1131223; С. А., 1962, 57, 13687.—7. Венг. пат. 148743; С. А., 1963, 58, 9107.—8. *Werner L. H., Halamandaris A.* и др. J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 1161.—9. Исп. пат. 249831; С. А., 1962, 56, 1466.

ДИЭТИФЕН

1. *Cavallini G., Massarani E.* Farm. sci. e tec. (Pavia), 1949, 4, 397; С. А., 1950, 44, 748d.—2. *Lowe J. L., Peak D. A., Watkins T. I.* J. Chem. Soc., 1951, 3286.—3. *Дорохова М. И.* и др. Авт. свид. 152540.

ДОПАН

1. *Немец В. Г., Ларионов Л. Ф., Айрапетянц Э. Г., Платонова Г. Н.* Авт. свид. 116912; Бюлл. изобр., 1958, 12, 91.

ИЗАДРИН

1. *Fodor G., Kovács Ö.* J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 1045.—2. *Beke D., Kovács Ö., Fabricius J., Lam. J.* Pharm. Zentralhalle, 1953, 92, 237.—3. *Corrigan J. R., Langermann M. J., Moore M. L.* J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 530.—4. *Сергиевская С. И., Кропачева А. А., Ключарева З. Д.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1959, 1, 24.

ИЗОВЕРИН

1. *Рубинштейн М. М., Меньшиков Г. П.* ЖОХ, 1944, 14, 161.—2. *Рубинштейн М. М., Меньшиков Г. П.* ЖОХ, 1944, 14, 172.—3. *Серова Н. А., Уткин Л. М.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 10.

ИЗОНИАЗИД

1. *Sakuj'iro K., Katsumoto T.* Coal Tar., 1951, 3, 368; С. А., 1952, 46, 7571; *Biddiscombe D. P., Coulson E. A., Handley R., Herington E.* J. Chem. Soc., 1954, 1957.—2. *Coulson E. A., Jones J.* J. soc. chem. Ind., 1946, 65, 169; С. А., 1947, 41, 756; *Cislak F. E., Cunningham O. D.* Амер. пат. 2374418; С. А., 1946, 40, 612.—3. *Mello E.* Ann., 1958, 613, 144.—4. *Kuczynski L., Nawojski A.* Przem. Chem., 1955, 11, 4, 190; Р. ж. хим., 1955, 55114.—5. Амер. пат. 2523580; С. А., 1951, 45, 1628.—6. *Wibaut J. P., Arens J. F.* Rec. trav. chim., 1941, 60, 136; *Horwath T., Toldy L., Vargha L.*, Majyar kem. folyoizat., 1957, 63, 10, 284.—7. *Black G., Depp E., Corson B.* J. Org. Chem., 1949, 14, 14.—8. *Леви М., Георгиев А.* Фармация (Болг.), 1955, 3, 27.—9. *Леви М., Леви Ш.* Фармация (Болг.), 1958, 4, 20.—10. *Мутафгиева Е., Господинов Н., Тодорова Я.* Фармация (Болг.), 1967, 5, 20.—11. Амер. пат. 2437938; С. А., 1948, 42, 4204.—12. *Рубцов М. В., Никитская Е. С., Янина А. Д.* ЖОХ, 1954, 24, 1648.—13. *Graf R.* J. pr. Chem., 1936, 146, 97.—14. *Рубцов М. В., Михлина Е. Е., Фурштатова В. Я.* ЖПХ, 1956, 29, 946.—15. *Рубцов М. В., Михлина Е. Е., Фурштатова В. Я.* Авт. свид. 97408; Бюлл. изобр., 1954, 3, 15.—16. *Травин А. И., Дыханов Н. Н., Углецкая Е. К.* Мед. пром. СССР, 1958, 11, 37.—17. *Травин А. И., Дыханов Н. Н., Углецкая Е. К.* Авт. свид. 111194; Бюлл. изобр., 1958, 2, 56.—18. *Шу Кай-кун.* Мед. пром. СССР, 1957, 4, 19.—19. *Яшунский В. Г., Павлов Л. Н., Ермолаева В. Г., Щукина М. Н.* Мед. пром. СССР, 1957, 12, 38.—20. *Яшунский В. Г., Павлов Л. Н., Ермолаева В. Г., Щукина М. Н.* Хим. наука и пром., 1957, 2, 658.

ИМИЗИН

1. Амер. пат. 2764580; С. А., 1957, 51, 4447.—2. *Huisgen R., Laschtuvka E., Bayerlein F.* Ber., 1960, 93, 392.—3. *Яшунский В. Г., Щукина М. Н.*,

Ермолаева В. Г., Самойлова О. И. Мед. пром. СССР, 1961, 12, 10.—4. *Schindler W., Häfliger F.* Helv., 1954, 37, 472.—5. *Ящунский В. Г., Щукина М. Н., Ермолаева В. Г., Самойлова О. И.* Авт. свид. 137520; Бюлл. изобр., 1961, 8, 15.

ИНДОПАН

1. *Суворов Н. Н., Преображенская М. Н., Уварова Н. В.* ЖОХ, 1962, 32, 1567; *Преображенская М. Н., Уварова Н. В., Шейнкер Ю. Н., Суворов Н. Н.* ДАН 1963, 148, 1088.—2. *Abramovitch R. A., Shapiro D.* J. Chem. Soc., 1956, 4589.—3. *Кост А. Н., Ершов В. В.* ЖОХ, 1957, 27, 1722.—4. *Mannich C., Fourneau J. P.* Ber., 1938, 71, 2090; *Суворов Н. Н., Кузнецова И. А., Преображенская М. Н., Вигдорчик М. М., Уварова Н. В.* Авт. свид. 178366; Изобр., пром. образцы и тов. знаки, 1966, 3, 22.

ИПРАЗИД

1. *McMillan F. H., Leonard F., Meltzer R. I., King J. A.* J. Am. Pharm. Assoc., 1953, 42, 457.—2. *Jale H. L., Losee K., Martins J., Holsing M., Perry F. M., Bernstein J.* J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1933.—3. *Fox H. H., Gibas J. F.* J. Org. Chem., 1953, 18, 994.

КАРДИОТРАСТ

1. *Киприянов А. И., Ягупольский Л. М., Вишневская Г. О., Бутлеровский М. А.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1954, 3, 29.—2. *Baker W., Briggs A.* J. Soc. chem. Ind., 1943, 62, 189.—3. *Koenigs E., Greiner H.* Ber., 1931, 64, 1049.—4. *Bowden K., Green P. N.* J. Chem. Soc., 1954, 1795.

КВАТЕРОН

1. *Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Григорян М. Т., Акопян Н. Е.* Авт. свид. 163721; Бюлл. изобр., 1964, 13, 52.

КОРАЗОЛ

1. *Schmidt K. F.* Ber., 1924, 54, 704.—2. Герм. пат. 574943; Frdl., 1934, 19, 1437.—3. *Глушков Р. Г., Головчинская Е. С.* ЖПХ, 1959, 32, 920.—4. *Глушков Р. Г., Головчинская Е. С.* Мед. пром. СССР, 1960, 1, 12.—5. Герм. пат. 537739; Frdl., 1932, 17, 2609.—6. Герм. пат. 532969; Frdl., 1933, 18, 3050.—7. *Stolle R.* Ber., 1930, 63, 1032.—8. *Benson R. E., Cairns T. L.* J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2115.—9. *Портнов М. А.* Мед. пром. СССР, 1959, 12, 29.

КОРДИАМИН

1. *Meyer H.* Monatsh., 1901, 22, 113; *Laiblin R.* Ann., 1879, 196, 168.—2. *Späth E., Spitzer H.* Ber., 1926, 59, 1482.—3. *Meyer H., Graf R.* Ber., 1928, 61, 2205.—4. *Слотта Г.* Основы современного синтеза лекарственных веществ. Госхимиздат, 1934, 151.

КОРОНТИН

1. *Lindner E.* Arzneimit. Forsch., 1960, 10, 569.—2. *Böhm C., Schlepper M., Witzleb E.* Dtsch. Med. Wschr., 1960, 85, 1405.—3. *Фельдман И. Х., Винокурова Н. М.* Мед. пром. СССР, 1964, 3, 39.—4. *Фельдман И. Х., Винокурова Н. М.* Мед. пром. СССР, 1965, 4, 12.—5. *Bergmann E., Pelchowiez Z.* Bull. soc. chim. France, 1953, 810.—6. *Salmon-Legagneur F., Neveu C.* Bull. soc. chim. France, 1956, 929.—7. Голл. пат. 85165, 1957.—

8. *Ehrhart G.* Arch. Pharm., 1962, 295, 196; Р. ж. хим., 1963, 1Ж113.— 9. Пат. ФРГ 1111642; С. А., 1962, 56, 8630; 1100031; С. А., 1962, 56, 3413.

КОФЕИН

1. *Головчинская Е. С.* Основные направления работ ВНИХФИ. М., 1959, 180.

КСИКАИН

1. *Кудряшов Н. И., Хромов-Борисов Н. В.* Мед. пром. СССР, 1959, 7, 32.—2. *Журавлев С. В., Николаев Е. В.* ЖОХ, 1960, 30, 1155.—3. *Кудряшов Н. И., Ремизов А. Л., Хромов-Борисов Н. В.* ЖОХ, 1959, 29, 1240.

ЛАРУСАН

1. *Серебренникова А. Г.* ЖПХ, 1952, 25, 1238.

ЛЕВОМИЦЕТИН

1. *Елина А. С., Михалев В. А., Сколдинов А. П.* Основные направления работ ВНИХФИ. М., 1959, 338.—2. *Колосов М. П., Шемякин М. М., Хохлов А. С., Гуревич А. И.* Химия антибиотиков. М., 1961, т. 1, 353.—3. *Budĕsinský Z., Protiva M.* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 585.—4. *Дорохова М. И., Арендарук А. П., Михалев В. А., Сколдинов А. П., Смолина Н. Е., Смолин Д. Д.* Авт. свид., 101280; Бюлл. изобр., 1955, 9, 11.—5. *Дорохова М. И., Арендарук А. П., Михалев В. А., Сколдинов А. П., Смолин Д. Д., Смолина Н. Е.* Авт. свид. 100610; Бюлл. изобр., 1955; 5, 8.—6. *Арендарук А. П., Сколдинов А. П.* Авт. свид. 98611; Бюлл. изобр., 1954, 7, 26.—7. *Портнов М. А., Желоховцева А. М., Михалев В. А.* Мед. пром. СССР, 1962, 5, 43.—8. *Иванов А. И., Арендарук А. П., Дорохова М. И., Елина А. С., Михалев В. А., Сколдинов А. П., Смолин Д. Д., Смолина Н. Е., Щербакова Т. А.* Авт. свид. 103794; Бюлл. изобр., 1956, 7, 11.—9. *Арендарук А. П., Дорохова М. И., Елина А. С., Иванов А. И., Михалев В. А., Сколдинов А. П., Смолин Д. Д., Смолина Н. Е.* Авт. свид. 106358; Бюлл. изобр., 1957, 5, 18.—10. *Майрановский С. Г., Кутепов Е. Ф., Гангрский П. А.* Авт. свид. 110982; Бюлл. изобр., 1958, 2, 18.—11. *Бергман Г. Ш., Елина А. С., Кутепов Е. Ф., Майрановский С. Г., Михалев В. А., Павлов А. А., Сколдинов А. П., Цейтлин П. А., Шеломова З. И.* Авт. свид. 108808; Бюлл. изобр., 1957, 11, 18.—12. *Шемякин М. М., Бамдас Э. М., Виноградова Е. И., Витковский Д. П., Губерниев М. А., Орехович В. Н., Хохлов А. С., Швецов Ю. Б., Щукина Л. А.* ЖОХ, 1954, 24, 2076.—13. *Velluz L., Amiard G., Joly R.* Bull. Soc. chim. France, 1953, 342.—14. *Гоферман Р. Я., Мальков А. И., Шеломова З. И., Мартынкина В. Д., Логинова З. Л., Белоглазова В. П., Клыкова К. Г., Здобнова А. Ф.* Авт. свид. 145233; Бюлл. изобр., 1962, 5, 25.—15. *Гоферман Р. Я., Шеломова З. И., Мартынкина В. Д.* Мед. пром. СССР, 1963, 4, 37.—16. *Михалев В. А., Арендарук А. П., Галченко М. И., Дорохова М. И., Желоховцева А. М., Иванов А. И., Сколдинов А. П., Смолин Д. Д., Скородумов В. А., Смолина Н. Е.* Авт. свид. 96868; Бюлл. изобр., 1954, 1, 15.—17. *Михалев В. А., Портнов М. А., Дорохова М. И.* и др. Авт. свид. 134682.—18. *Ягупольский Л. М., Киприянов А. И.* Авт. свид. 99258; Бюлл. изобр., 1954, 11, 10.—19. *Киприянов А. И., Ягупольский Л. М., Кулик Г. В.* Авт. свид. 99677; Бюлл. изобр., 1955, 1, 9.—20. *Бутлеровский М. А., Авдеенко Э. В.* Авт. свид. 134258; Бюлл. изобр., 1960, 24, 15.—21. *Альтшулер Г. Н., Портнов М. А., Терентьева Г. А., Рядовых И. Н., Сапожникова Л. А.* Хим-фарм. ж., 1967, 8, 54.

ЛЕЙКОГЕН

1. *Струков И. Т.* ЖОХ, 1952, 22, 1025.—2. *Струков И. Т.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 62.

ЛЕМОРАН

1. *Преображенский Н. А., Генкин Э. И.* Химия органических лекарственных веществ, 1953, 245.—2. *Schnider O., Grüssner A.* Helv., 1949, 32, 821.—3. *Grewe R.,* Naturwissenschaften, 1946, 33, 333.—4. *Schnider O., Grüssner A.* Helv., 1951, 34, 2211.—5. *Grewe R., Pohlmann H., Schnoor M.* Ber., 1951, 84, 527.—6. Синтезы органических препаратов, 1953, 4, 562.—7. *Соколова В. Н., Магидсон О. Ю.* Авт. свид. 130517; Бюлл. изобр., 1960, 15, 27.—8. *Grüssner A., Hellerbach J., Brossi A., Schnider O.* Helv., 1956, 39, 1371.—9. *Schnider O., Hellerbach J.* Helv., 1950, 33, 1437.—10. *Schnider O., Hellerbach J.* Helv., 1951, 34, 2218.—11. *Loftfield R.* J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 2500.—12. *Henecka H.* Ann., 1953, 583, 110.—13. *Соколова В. Н., Магидсон О. Ю.* Мед. пром. СССР, 1962, 11, 12.

ЛИОТИРОНИН ГИДРОХЛОРИД

1. *Морозовская Л. М., Ершова Л. И., Суворов Н. Н.* Мед. пром. СССР, 1962, 1, 10.—2. *Chalmers J. R., Dickson G. T., Elks J., Hems B.* J. Chem. Soc., 1949, 3429.—3. *Gross J., Pitt-Rivers R.* Biochem. J., 1953, 53, 645.—4. *Липович И. М.* Мед. пром. СССР, 1959, 1, 33.

МЕЗАТОН

1. *Сергиевская С. И., Равдель Г. А.* ЖОХ, 1952, 22, 496.—2. *Смолина Н. Е., Дорохова М. И., Михалев В. А.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1955, 2—3/7—8, 76.—3. *Смолина Н. Е., Дорохова М. И., Михалев В. А.* Авт. свид. 100493; Бюлл. изобр., 1955, 4, 11.—4. *Guss O.* J. Org. Chem., 1952, 17, 678.

МЕПАНИТ

1. *Сергиевская С. И., Левшина К. В.* ЖОХ, 1952, 22, 2189.—2. *Хромов-Борисов Н. В., Яновицкая А. М., Михельсон М. Я.* Мед. пром., СССР, 1958, 6, 43.

МЕПРОТАН

1. *Ludwig B. J., Piech E. C.* J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 5779.—2. *Geiszler A. O., Spielman M. A.* Амер. пат. 2806053; C. A., 1958, 52, 2894.—3. Герм. пат. 565319; Frdl., 1934, 19, 503.—4. *Ghielmetti G. C.,* Il. Farmaco, Ed. Sci., 1956, 11, 1014; C. A., 1959, 53, 19858.—5. *Horvath T., Lasar A., Somodgyi T.* Венг. пат. 145441, 1958.—6. *Ferari G.* Chim. e ind. (Milan), 1958, 40, 13; C. A., 1958, 52, 10875.—7. *Крафт М. Я., Попова Е. Г., Лысенкова З. Г.* Авт. свид. 152057; Бюлл. изобр., 1965, 5, 129.—8. *Häusermann M.* Helv., 1951, 34, 1482.—9. *Häusermann M.* Helv., 1951, 34, 1211.—10. *Попова Е. Г., Кузнецова И. А., Зейфман В. И.* Авт. свид. 156656; Бюлл. изобр., 1963, 16, 46.

МЕРКАПТОПУРИН

1. *Elion G. B., Burgi E., Hitchings G. H.* J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 411.—2. *Černy A., Semonsky M.,* Českoslov. Farm., 1958, 7, 402.—3. *Bendich A., Russel P. J., Fox J. J.* J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 6073.—4. *Гаркуша Г. А.* ЖОХ, 1957, 27, 1712; Авт. свид. 104281; Бюлл. изобр., 1956, 9, 11.—5. *Elion G. B., Hitchings G. H.* J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 4027; Амер. пат. 2721866; C. A., 1956, 50, 8748.—6. *Bredereck H.,*

Schuh H. G., Martini A. Ber., 1950, 83, 201.—7. Пат. ФРГ 806670; Ch. Zb., 1951, 122 (II), 2080.—8. *Fischer E.* Ber., 1897, 30, 2226.—9. *Davoll J., Lowy B. A.* J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2936.—10. *Traube W. A.* Ann., 1904, 331, 64.—11. *Mizuno J., Ueda T., Kobayashi M., Shimizu J., Murakami T.* J. Pharmac. Soc. Japan., 1957, 77, 686; Р. ж. хим., 1958, 36251.—12. *Richter E., Taylor E. C. Angew.* Ch., 1955, 67, 303.—13. *Show E.* J. Biol. Chem., 1950, 185, 439.—14. *Show E., Woolley D. W.* J. Biolog. Chem., 1949, 181, 89.—15. *Glickman C. A., Cope A. C.* J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 1017.—16. *Smith L., Yates Jr.* J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 6080.

МЕТАЗИД

1. *Сычева Т. П.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 55.—2. Англ. пат. 720787; С. А., 1955, 49, 8334.

МЕТАЦИН

1. *Рубцов М. В., Машковский М. Д., Копылова Н. А., Либерман С. С.* Авт. свид. 110654; Бюлл. изобр., 1958, 1, 63.

МЕТИЛСУЛЬФАЗИН

1. *Морозовская Л. М.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 136.—2. *Roblin R. O., Williams J. H., Winnek Ph. S., Englich J. P.* J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 2002.

МЕТИЛУРАЦИЛ

1. Синтезы органических препаратов, 1949, 2, 335.—2. *Boese A. B.* Ind. Eng. Chem., 1940, 32, 1, 16.—3. *Gleason A. H.* Амер. пат. 2174239; С. А., 1940, 34, 450.—4. *Boese A. B.* Амер. пат. 2138756; С. А., 1939, 33, 2152.—5. *Хромов-Борисов Н. В., Карлинская Р. С.* Мед. пром. СССР, 1955, 1, 10.—6. *Хромов-Борисов Н. В., Карлинская Р. С.* Авт. свид. 101690; Бюлл. изобр., 1955, 10, 12.

МЕТРАНИДАЗОЛ

1. *Amundsen L. H.* J. Chem. Education, 1937, 14, 141; С. А., 1937, 31, 3451.—2. *Крафт М. Я., Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С.* Авт. свид. 180605, 1966.—3. Швейц. пат. 193328; С. А., 1938, 32, 4286.—4. Амер. пат. 2847417; С. А., 1959, 53, 4305.—5. *Крафт М. Я., Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С.* Авт. свид. 176912; Бюлл. изобр., 1965, 24, 24.—6. *Крафт М. Я., Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С., Кузнецова И. А., Алексеева Е. Н.* Авт. свид. 201418; Изобр., пром. образцы и тов. знаки, 1967, 18, 38.—7. *Першин Г. Н., Кочергин П. М., Цыганова А. М., Новицкая Н. А., Блинова Л. С., Шлихунова В. С.* Мед. пром. СССР, 1964, 10, 12.—8. *Кочергин П. М., Цыганова А. М.* Авт. свид. 164289; Бюлл. изобр., 1964, 15, 18.—9. *Крафт М. Я., Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С.* Авт. свид. 201417; Изобр., пром. образцы и тов. знаки, 1967, 18, 38.—10. *Cosar C., Crison C.* et al. Arzneimit. Forsch., 1966, 1, 23.—11. Франц. пат. 1212028; Р. ж. хим., 1961, 2Л208; Пат. СССР 129139; Бюлл. изобр., 1960, 11, 67.—12. Франц. пат. 1379915; Р. ж. хим., 1966, 19Н298.—13. Пат. ГДР 39216; С. А., 1965, 63, 14873.—14. Пат. СССР 181555; Р. ж. хим., 1967, 22Н253.—15. *Крафт М. Я., Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С.* Авт. свид. 201416; Изобр., пром. образцы и тов. знаки, 1967, 18, 38.

МЕФОЛИН

1. Англ. пат. 773780; С. А., 1957, 51, 15606.—2. *Дорохова М. И., Желоховцева А. М., Смолина Н. Е., Тихонова О. Я., Михалев В. А.* Авт. свид. 114663; Бюлл. изобр., 1958, 8, 14.—3. *Михалев В. А., Дорохова М. И., Желоховцева А. М., Смолина Н. Е., Тихонова О. Я.* Авт. свид. 140804; Бюлл. изобр., 1961, 17, 18.—4. *Skita A., Keil F., Baesler E.* Ber., 1933, 66, 858.

МИЕЛОСАН

1. Химия и медицина. Миелосан. Медгиз, 1960.—2. *Сергиевская С. И., Левшина К. В.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 5.—3. *Johnson T. B., Sprague J. M.* J. Am. Chem. Soc., 1936, 58, 1348; 1937, 59, 1837, 2439; 1939, 61, 176.—4. *Johnson T. B.* Амер. пат. 2147346; С. А., 1938, 33, 3815.—5. *Haggis G. A., Owen L. N.* J. Chem. Soc., 1953, 389.

НАЛОРФИН

1. *Braun J. V.* Ber., 1914, 47, 2318.—2. *Speyer E., Walter L.* Ber., 1930, 63, 852.—3. *Clark R. L., Pessolano H. A., Weijlard G., Pfister K.* J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 4963.—4. *Лабенский А. С., Мацова Л. Г.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1959, 1, 56.—5. *Петкова Е., Желязков Л.* Труды научн. исслед. Ин-та фармац. (Болг.), 1961, 3, 3; Р. ж. хим., 1962, 21Ж367.

НАНОФИН

1. *Кузовков А. Д.* Основные направления работ ВНИХФИ. М., 1959, 369.—2. *Черняева А. Т.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 58.

НАФТАМОН

1. *Goutier J. A., Renault J., Rabiant J.* C. R. Acad. Sci., 1955, 240, 2154.—2. Синтезы органических препаратов, 1949, 1, 444.—3. *Wohl A., Berthold E.*, Ber., 1910, 143, 2175.—4. *Бехли А. Ф., Брауде М. Б.* Мед. пром. СССР, 1962, 12, 7.—5. *Copp F. C.* Англ. пат. 819681; С. А., 1960, 54, 4496.

НАФТИЗИН

1. Швейц. пат. 221216; С. А., 1949, 43, 692.—2. Швейц. пат. 118804; С. А., 1948, 42, 1971.—3. Швейц. пат. 121537; С. А., 1949, 43, 3467.—4. Англ. пат. 608067; С. А., 1949, 43, 2238.—5. Англ. пат. 608295; С. А., 1949, 43, 5048.—6. *Oxley P., Short W. F.* J. Chem. Soc., 1947, 497.—7. *Вишневская Г. И., Литвинчук О. Д.* Авт. свид. 163623; Бюлл. изобр., 1964, 13, 25.

НИАМИД

1. *Fazekas G., Rakoczi J.* Венг. пат. 150315; С. А., 1964, 60, 2906.—2. *Мухина Н. А., Клименко В. Г., Гилев А. П., Терехина А. М.* Мед. пром. СССР. 1965, 5, 10.—3. *Fazekas G., Rakoczi J.* Венг. пат. 149532; Р. ж. хим., 1963, 23Н150П.—4. Англ. пат. 880753; Ch. Zb., 1963, 134, 7859.—5. *Bloom B. M., Carnahan R. E.* Амер. пат. 2894972; С. А., 1960, 54, 581.—6. *Bloom B. M., Carnahan R. E.* Амер. пат. 3040061; Р. ж. хим., 1964, 5Н172.

НИБУФИН

1. *Арбузов А. Е., Арбузов Б. А., Алимов П. И., Никаноров К. В., Рипсоложенский Н. И., Федорова О. Н.* Труды Казанского филиала АН СССР. Серия хим. В. 2. Таткнигоиздат. Казань, 1956, 7.—2. *Разумов А. И., Мухачева О. А., Заиконникова И. В.* ЖОХ, 1957, 27, 751; Химия и применение фосфорорганических соединений. М., 1957, 205.

НИКОДИН

1. *Graf. R.* J. pr. Chem., 1933, 138, 292.—2. *Chechelska B., Urbanski T.* Rocz. Chem., 1953, 27, 396; 1954, 28, 690.—3. *Жданович Е. С., Чекмарева И. Б., Баулина Г. А., Каплина Л. И.* Мед. пром. СССР, 1962, 3, 25.

НИТРАНОЛ

1. Франц. пат. 984523; С. А., 1955, 49, 11005.—2. *Крафт М. Я., Катышкина В. В., Гольцова Р. Г.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1959, 1, 8.—3. *Катышкина В. В., Гольцова Р. Г., Крафт М. Я.* Химия и медицина. Нитранол. Медгиз, 1961, 11.—4. *Dunn G. E., Meen R. H., Wright G. F.* J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 1344.—5. *Barbiere J.* Bull. Soc. Chim. France, 1944, 11, 470; C. A., 1946, 40, 2110.

НИТРОСОРБИД

1. *Кочергин П. М., Титкова Р. М.* Мед. пром. СССР, 1959, 8, 18.—2. *Кузьмичева Т. П., Кузнецова И. А., Кочергин П. М.* Мед. пром. СССР, 1964, 5, 29.

НОВОКАИН

1. *Вотчал Б. Е., Левинштейн И. И., Магидсон О. Ю., Попов Д. Н., Цофин Е. А.* Фармацевтические препараты. ОНТИ. М. — Л., 1934, 294.—2. *Беркенгейм А. М.* Химия и технология синтетических лекарственных средств. ОНТИ. М., 1935, 115.—3. *Budĕšinský Z., Protiva M.* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 172.

НОВОКАИНАМИД

1. *Baltzly R., Ide W. S., Buck J. S.* J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 2231.—2. *Радушкевич Х. Г.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 22.

НОВЭМБИТОЛ

1. *Дядюша Г. Ф., Булкина З. П.* Уч. зап. КРРОИ. Киев, 1961, 7, 188. — 2. *Schmid H., Karrer P.* Helv., 1946, 29, 573. — 3. *Рапп Л. Б., Корнев К. А.* Укр. хим. журн., 1957, 23, 637.

НОРСУЛЬФАЗОЛ

1. *Засосов В. А.* Мед. пром. СССР, 1957, 4, 6. — 2. *Хмелевский В. И., Синегубова О. И.* Мед. пром. СССР, 1953, 3, 12. — 3. *Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б., Соловьева М. С.* Мед. пром. СССР, 1956, 2, 34.—4. *Хмелевский В. И., Постовский И. Я., Беднягина Н. П.* Авт. свид. 64732; Бюлл. изобр., 1945, 5, 12. — 5. *Беднягина Н. П., Хмелевский В. И., Постовский И. Я.* Авт. свид. 66120; Бюлл. изобр., 1946, 4.8. — 6. *Щукина М. Н.* ЖОХ, 1948, 18, 1653. — 7. *Магидсон О. Ю., Соколова В. Н.* Авт. свид. 66044; Бюлл. изобр., 1946, 3, 13. — 8. *Ясницкий Б. Г.* Материалы по обме-

ну перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1957, 1, 63.—9. *Поляков В. П.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1957, 1, 60.—10. *Бурич П. Т.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1957, 1, 45.—11. *Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1957, 1, 56.—12. *Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б., Сатановская Ц. И.* Мед. пром. СССР, 1963, 1, 35.—13. *Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б.* Авт. свид. 106446; Бюлл. изобр., 1957, 5, 13.—14. *Ясницкий Б. Г., Коваленко Г. И., Дольберг Е. Б.* Авт. свид. 136378; Бюлл. изобр., 1961, 5, 26.—15. *Ясницкий Б. Г., Зайцев А. П.* Авт. свид. 162136; Бюлл. изобр., 1964, 9, 24.—16. *Мохов Л. А.* ЖПХ, 1956, 29, 804.—17. *Головчинская Е. С.* ЖПХ, 1945, 18, 647.—18. *Хмелевский В. И., Синегубова О. И.* Мед. пром. СССР, 1953, 3, 12.—19. *Чураков А. П.* Мед. пром. СССР, 1952, 5, 23.—20. *Массин Б. М.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1957, 1, 49.—21. *Засосов В. А., Метелькова Е. И., Волжина О. Н., Шагалов Л. Б., Власов А. С.* Мед. пром. СССР, 1963, 9, 15.—22. *Földy Z., Földy T., Földy A.* Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 1957, 13, 111.—23. Чехослов. пат. 87924; Р. ж. хим., 1960, 85909.—24. *Dar-Gupta P. K., Gupta P. I.,* Indian Chem. Soc., 1946, 23, 13; C. A., 1946, 40, 5711.

ОКСАЗИЛ

1. *Крафт М. Я., Катышкина В. В., Карасева М. Г., Сытина Е. Н.* Авт. свид. 143035.

ОКСИЛИДИН

1. *Машковский М. Д., Рубцов М. В., Михлина Е. Е., Зайцева К. А.* Авт. свид. 167880; Бюлл. изобр., 1965, 3, 26.—2. *Михлина Е. Е., Рубцов М. В.* ЖОХ, 1960, 30, 163.

ОКТАДИН

1. *Адамович А. И., Боксинер Е. И., Григорьева А., Пьянкова Г. П., Фельдман И. Х.* Хим.-фарм. журн., 1967, 12, 18.—2. *Фельдман И. Х., Лернер О. М.* Мед. пром. СССР, 1962, 1, 16.—3. *Maxwell R. A., Mull R. P., Plummer A. J.* Experientia, 1959, 15, 267.—4. *Blicke F. F., Doorenbos N. J.* J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 2318.

ОМЕФИН

1. *Ванаг Г. Я., Ванаг Э. В.* Авт. свид. 134264; Бюлл. изобр., 1960, 24, 15.

ОРНИД

1. *Симон И. Б., Введенский В. П.* Мед. пром. СССР, 1961, 7, 10.

ОРОТАТ КАЛИЯ

1. Farmaco, ed. pract., 1959, 14, 149.—2. Schweiz. Apotheker. Ztg., 1958, 96, 796.—3. *Behrend R., Struve O.* Ann., 1911, 378, 167.—4. *Drehmann Cl., Born H. J.* J. pr. Chem., 1957, 5, 200.—5. *Mitchell H. R., Nye J. F.* J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 674, 1382.—6. *Johnson T. B., Schroeder E. F.* J. Am. Chem. Soc., 1931, 53, 1989.—7. Англ. пат. 820147; C. A., 1960, 54, 8867.—8. Япон. пат. 1725; C. A., 1963, 58, 7956; 3791; C. A., 1963, 58, 9058.—9. *Завьялов С. И., Михайлопуло И. А., Гунар В. И.* Изв. АН СССР, серия хим., 1965, 1887.—10. Чешск. пат. 92561; Р. ж. хим., 1961, 6Л417.—11. *Чхиквадзе К. А., Бритикова Н. Е., Магидсон О. Ю.* ЖОХ, 1964, 34, 161.

ПАПАВЕРИН ГИДРОХЛОРИД

1. *Fritsch P.* Ann., 1903; 329, 37.—2. *Mannich C., Walther O.* Arch. Pharm., 1927, 265, 1; *Mannich C., Falber M.* Arch. Pharm., 1929, 267, 601; *Rosenmund K., Nothnagel M., Riesenfeldt H.* Ber., 1927, 60, 392; *Браз Г. И., Чижов А. К.* ЖПХ, 1953, 26, 337.—3. *Pictet A., Gams A.* Ber., 1909, 42, 2942; Compt. rend., 1909; 149, 210.—4. *Pictet A., Finkelstein M.* Compt. rend., 1909, 148, 925.—5. *Kropp W., Decker H.* Ber., 1909, 42, 1184; *Преображенский Н. А., Генкин Э. И.* Химия органических лекарственных соединений. Госхимиздат, 1953, 256.—6. *Späth E., Burger A.* Ber., 1927, 60, 704.—7. *Оноприенко В. С., Засосов В. А., Метелькова Е. И.* Авт. свид. 135083; Бюлл. изобр., 1961, 2, 16; *Засосов В. А., Метелькова Е. И., Оноприенко В. С.* Мед. пром. СССР, 1961, 3, 35.—8. *Kindler K., Peschke W.* Arch. Pharm., 1933, 271, 431.—9. *Kindler K., Schreder K.* Arch. Pharm., 1950, 283, 190.—10. *Budĕsinský Z., Protiva M.* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 87.—11. *Galat A.* J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 4436; *Пушкарева З. В., Медовщикова Ф. Ф., Штамм А. К., Смирнова Л. В.* Мед. пром. СССР, 1955, 2,25; *Магидсон О. Ю., Струков И. Т.* Авт. свид. 97531; Бюлл. изобр., 1954, 3, 15; *Струков И. Т., Магидсон О. Ю., Лизгунова М. В.* Авт. свид. 89839; Бюлл. изобр., 1951, 4, 12.

ПАРАМИОН

1. *Торф С. Ф., Хромов-Борисов Н. В.* Мед. пром. СССР, 1961, 6,18.—2. *Levene P. A., Marker R. E.* J. Biol. Chem., 1932, 97, 379.—3. *Лагерев С. П., Шамшурин А. А.* ЖОХ, 1939, 9, 200.—4. *Buu-Hoi Hg. Ph., Hoan Hg.* J. Org. Chem., 1949, 14, 1030.—5. *Торф С. Ф., Хромов-Борисов Н. В.* ЖОХ, 1954, 24, 1674, 2170.

ПИРИЛЕН

1. *Hall H. K.* J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 5444.—2. *Симон И. Б., Введенский В. П.* Мед. пром. СССР, 1963, 5, 9.—3. *Бикова Н., Желязков Л.* Фармация (болг.), 1961, 5,13.—4. *Симон И. Б., Введенский В. П.* Авт. свед. 150514; Бюлл. изобр., 1962, 19,22.

ПИРОФОС

1. *Архангельский В. Н., Устименко Л. Л.* Авт. свид. 103768; Бюлл. изобр., 1956, 7,60.—2. *Арбузов А. Е., Арбузов Б. А.* ЖОХ, 1932, 2, 353.—3. *Арбузов Б. А., Алимов П. И., Зверева М. А., Неклесова И. Д., Кудрина М. А.* Изв. АН СССР, серия хим., 1954, 1038.

ПРОМЕДОЛ

1. *Назаров И. Н., Простаков Н. С., Швецов Н. И.* ЖОХ, 1956, 26, 2798.—2. *Назаров И. Н., Райгородская В. Я., Руденко В. А.* Изв. АН СССР, серия хим., 1949, 5, 504.—3. *Назаров И. Н., Нагибина Т. Д., Зарецкая И. И.* Изв. АН СССР, серия хим., 1940, 3,447.—4. *Назаров И. Н., Зарецкая И. И.* Изв. АН СССР, серия хим., 1941, 1,211.—5. *Назаров И. Н., Руденко В. А.* Изв. АН СССР, серия хим., 1948, 6, 610.—6. *Назаров И. Н., Простаков Н. С., Михеева Н. Н.* Мед. пром. СССР, 1960, 6, 26.

ПРОМЕРАН

1. *Rowland R. L., Perry W. L., Foreman E. L., Friedman H. L.* J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 3595.—2. *Крафт М. Я., Бородина Г. М.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1,144.

ПРОПАЗИН

1. *Морозовская Л. М., Кашникова Н. М., Воробьев М. А., Прейн Н. Г., Ванина М. И., Савицкая Н. В., Щукина М. Н.* Авт. свид. 109347; Бюлл. изобр., 1957, 12, 60.—2. *Савицкая Н. В.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1959, 1; 38.—3. *Делекторский Н. В., Дыханов Н. Н.* Мед. пром. СССР, 1958, 9, 40.

РИДИНОЛ

1. *Mannich C., Lammering D.* Ber., 1922, 55, 3515.—2. *Denton J. J., Lawson V. A., Neier W. B., Turner R. J.* J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 2050.—3. *Adamson D. W.* J. Chem. Soc., Suppl. Issue, 1949, 1, 144.—4. *Adamson D. W.* J. Chem. Soc., 1950, 885.—5. *Adamson D. W., Barret P. A., Wilkinson S.* J. Chem. Soc., 1951, 52.

САЛЮЗИД

1. *Щукина М. Н., Першин Г. Н., Сазонова Е. Д., Вичканова С. А.* Авт. свид. 100923.—2. *Щукина М. Н., Сазонова Е. Д.* ЖОХ, 1953, 23, 687.

САЛЮЗИД РАСТВОРИМЫЙ

1. *Щукина М. Н., Першин Г. Н., Сазонова Е. Д., Вичканова С. А.* Авт. свид. 100923.—2. *Щукина М. Н., Сазонова Е. Д.* ЖОХ, 1953, 23, 687.

САРКОЛИЗИН

1. *Ларионов Л. Ф., Хохлов А. С., Шкодинская Е. Н., Васина О. С., Трушейкина В. И., Новикова М. А.* Бюлл. экспер. биол. и мед., 1955, 39, 1,48; *Lancet,* 1955, 2, 6882, 169.—2. *Ларионов Л. Ф., Шкодинская Е. Н., Васина О. С., Хохлов А. С., Трушейкина В. И.* Авт. свид. 104781; Бюлл. изобр., 1956, 12, 14.—3. *Bergel F., Stock J. A.* J. Chem. Soc., 1954, 2409.—4. *Шкодинская Е. Н., Васина О. С., Берлин А. Я.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1959, 1, 17.—5. *Pedrazzoli A.* Helv., 1957, 40, 80.—6. *McCasland G. E., Horvat R., Korntvedt J., Furst A.* J. Org. Chem., 1958, 23, 1568.—7. *Конюхов В. Н., Пушкарева З. В., Абезгауз Ф. Н.* Мед. пром. СССР, 1961, 10, 49.—8. *Конюхов В. Н., Пушкарева З. В.* Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов. Медгиз, 1962, 40.—9. *Benn M. H., Owen L. N., Creighton A. M.* J. Chem. Soc., 1958, 2800.—10. *Elderfield R., Covey I., Geiduschek J., Meyer W., Ross A., Ross J.* J. Org. Chem., 1958, 23, 1749.

СИГЕТИН

1. *Торф С. Ф., Хромов-Борисов Н. В.* Мед. пром. СССР, 1961, 6,18; ЖОХ, 1954, 24, 1674.—2. *Торф С. Ф., Хромов-Борисов Н. В.* Мед. пром. СССР, 1961, 3, 13.

СОВКАИН

1. *Buděsínský Z., Protiva M.,* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 176.—2. *Магидсон О. Ю., Федотова М. В., Зверев В. В.* ЖОХ, 1939, 9, 2097.

СОЛЮТИЗОН

1. *Першин Г. Н., Макеева О. О., Вознесенский А. Н., Косова Н. Я., Шапиро Л. Р.* Авт. свид. 171098; Бюлл. изобр., 1965, 10, 63.—2. *Арюзина В. М., Савицкая Н. В., Щукина М. Н.* Авт. свид. 163604; Бюлл. изобр., 1964, 13, 21.—3. *Щукина М. Н., Першин Г. Н., Сазонова Е. Д., Сычева Т. П., Макеева О. О., Михлина Е. Е.* Химия и медицина. Тиосемикарба-

зоны. Медгиз, 1954, 5.—4. *Щукина М. Н., Сазонова Е. Д.* Сборник статей по общей химии, 1953, 2, 1081.—5. *Щукина М. Н., Предводителева Г. С.* ДАН, 1956, 110, 230.

СПИРАЗИДИН

1. *Соркина Ю. А., Чернов В. А.* Вопр. онкол., 1962, 8 (1), 77.—2. *Михалев В. А., Дорохова М. И., Смолина Н. Е.* Мед. пром. СССР, 1963, 1,17.—3. *Михалев В. А., Дорохова М. И., Смолина Н. Е., Тихонова О. Я.* ЖОрХ, 1965, 1, 460.

СТРЕПТОЦИД БЕЛЫЙ

1. *Магидсон О. Ю., Рубцов М. В.* ЖОХ, 1940, 10, 756.—2. *Браз Г. И., Альбицкая О. П., Шкраль М. Л.* ЖПХ, 1944, 17, 502.—3. *Браз Г. И., Федичкина Т. Д.* ЖПХ, 1944, 17, 506; Авт. свид. 64306; Бюлл. изобр., 1945, 2, 10.—4. *Браз Г. И.* ЖПХ, 1944, 17, 508.—5. *Браз Г. И., Лизгунова М. В.,* Чемерисская А. А. ЖПХ, 1946, 19, 379.—6. *Браз Г. И., Чемерисская А. А.* Авт. свид. 65405; Бюлл. изобр., 1945, 9—10, 10.—7. *Михалев В. А., Сколдинов А. П.* ЖПХ, 1946, 19, 1373.—8. *Григоровский А. М., Дыханов Н. Н., Кимен З. М.* ЖПХ, 1955; 28, 616.—9. *Солодарь Л. С., Милованова А. П.* Авт. свид. 64734; Бюлл. изобр., 1945, 5, 13.—10. *Григоровский А. М., Гангрский П. А.* Мед. пром. СССР, 1955, 3, 23.—11. *Григоровский А. М., Калиненко К. П., Веселитская Т. А.* Авт. свид. 103791; Бюлл. изобр. 1956, 7, 11.—12. *Григоровский А. М., Федоров В. С., Веселитская Т. А., Кимен З. М.* Авт. свид. 103821; Бюлл. изобр., 1956, 7, 11.

СТРЕПТОЦИД БЕЛЫЙ РАСТВОРИМЫЙ

1. *Рубцов М. В.* ЖОХ, 1940, 10, 831.

СУБЕХОЛИН

Мнджоян А. Л., Мнджоян О. Л., Гаспарян О. Е. Авт. свид. 144837; Бюлл. изобр., 1962, 4, 19.

СУЛЬГИН

1. *Рабинович М. С., Ваничкина О. П.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1957, 1,71.—2. *Акифьева Т. Н.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1954, 4—5, 60.—3. *Григоровский А. М., Акифьева Т. Н.* ЖПХ, 1956, 29, 154.—4. *Браз Г. И., Чижов А. К.* Авт. свид. 70499; Бюлл. изобр., 1948, 2,9.—5. Швейц. пат. 229792; С. А., 1949, 43, 3035.—6. *Ваничкина О. П., Рабинович М. С.* Авт. свид. 104232; Бюлл. изобр., 1956, 9, 24.—7. Пат. ГДР 20800; Р.ж. хим., 1961, 23Л281.—8. *Засосов В. А., Акифьева Т. Н., Травень Н. И.* Авт. свид. 192201; Изобр. пром. образцы, тов. знаки, 1967, 5, 37.

СУЛЬФАДИМЕЗИН

1. *Желязков Л., Иванов В.* Синтетични и природни лечебни средства — методи за получавине. София, 1958, 50.—2. *Roblin R. O., Winnek P. S., English J. P.,* J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 567.

СУЛЬФАДИМЕТОКСИН

1. Англ. пат. 866842; Р. ж. хим., 1961, 24Л357; Англ. пат. 866843; С. А., 1961, 55, 21151.—2. *Klotzer W., Bretschneider H.,* Monatsch., 1956, 87, 131.—3. Англ. пат. 841231, 841239; J. Ap. chem., 1961, 11; 9, ii 251.—4. Польск. пат. 44113; Р. ж. хим., 1962, 5Л274.—5. *Loop W., Lührs E.,* Ann.,

1953, 580, 225.—6. *Засосов В. А., Колгина Н. М., Волжина О. Н., Бущуева К. С., Травень Н. И.* Мед. пром. СССР, 1966, 4, 9.—7. *Traube W.* Ber., 1900, 33. 1381.—8. *Абрамова Е. И., Хмелевский В. И.* Мед. пром. СССР, 1964, 3, 35.—9. *Кацнельсон М. Г., Дельник В. Б., Семиколенных Л. М.* Мед. пром. СССР, 1966, 8, 17.

СУЛЬФАЗИН

1. *Соколова В. Н., Магидсон О. Ю.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1/12, 129.—2. *Хмелевский В. И.* Мед. пром. СССР, 1955, 2, 21.—3. *Магидсон О. Ю., Соколова В. Н., Федосова В. М.* Мед. пром. СССР, 1956, 2, 31.—4. *Григоровский А. М., Федоров В. С.* Авт. свид. 104411; Бюлл. изобр., 1956, 10, 11.—5. *Магидсон О. Ю., Соколова В. Н.* Авт. свид., 124448.—6. *Хмелевский В. И., Козелло И. А., Гашева А. Я.* Мед. пром. СССР, 1959, 12, 18.—7. *Хмелевский В. И., Козелло И. А., Гашева А. Я.* Мед. пром. СССР, 1960, 1, 46.—8. *Козелло И. А., Хмелевский В. И., Гашева А. Я.* Мед. пром. СССР, 1960, 9, 42.—9. *Канчух Ш. Ф., Еремин Ю. А.* Мед. пром. СССР, 1964, 6, 23.

СУЛЬФАПИРИДАЗИН

1. *Падейская Е. Н., Полухина Л. М.* Мед. пром. СССР, 1965, 9, 54.—2. *Druey J., Meier K., Eichenberger K.* Helv., 1954, 37, 121.—3. *Rogers M. M., English J. P.* Амер. пат. 2712011; C. A. 1956, 50, 5776.—4. *Clark J. H.* Амер. пат. 2712012; C. A. 1956, 50, 5777.—5. *Clark J. H., Englich J. P., Jansen G. R., Marson H. W., Rogers M. M., Taft W. E.* J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 980.—6. Япон. пат. 3583; C. A., 1963, 58, 10211.—7. Испан. пат. 246128; C. A., 1960, 54, 24826.—8. *Nováček A., Vondracek B., Kokes S., Ulrich M., Stejskal T., Sinkules F.* Чехослов. пат. 100573; C. A., 1963, 58, 9097.—9. *Heidrich H. J.* Пат. ФРГ, 1103935; Ch. Zb., 1961, 132, 13651.—10. *Гортинская Т. В., Щукина М. Н., Шагалов Л. Б., Городецкий Л. Ш., Климонова З. М.* Авт. свид. 157689; Бюлл. изобр., 1963, 19, 21.—11. *Баскаков Ю. А., Мельников Н. Н.* Химическая промышленность, 1958, 160.—12. *Mizzoni R. H., Spoerri P. E.* J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 1873.—13. *Городецкий Л. Ш., Гортинская Т. В., Зейфман В. И., Климонова З. М., Шагалов Л. Б., Щукина М. Н.* Авт. свид. 158886; Бюлл. изобр., 1963, 23, 17.

СУЛЬФАЦИЛ РАСТВОРИМЫЙ

1. *Григоровский А. М., Веселитская Т. А.* Авт. свид. 66599; Бюлл. изобр., 1946, 6, 9.

ТЕОБРОМИН

1. *Швицер Ю.* Производство хим.-фарм. и техно-хим. препаратов. М., 1934, 407.—2. *Головчинская Е. С.* Основные направления работ ВИНХФИ. М., 1959, 180.—3. *Гепнер Б., Крепс Л.* ЖОХ, 1946, 16, 179; *Чхиквадзе К. А.* Основные направления работ ВНИХФИ. М., 1959, 213.—4. *Traube W.* Ber., 1900, 33, 3035.—5. *Чхиквадзе К. А., Магидсон О. Ю.* Мед. пром. СССР, 1958, 9, 16.—6. *Лейзгольд Я. А.* Авт. свид. 115947; Бюлл. изобр., 1958, 11, 27.—7. *Магидсон О. Ю., Федотова М. В., Чхиквадзе К. А., Огарева О. Б.* Авт. свид. 97645; Бюлл. изобр., 1954, 4, 15.

ТЕОФИЛЛИН

1. *Головчинская Е. С.* ЖПХ, 1946, 19, 1173; ЖОХ, 1958, 24, 136; *Головчинская Е. С.* Основные направления работ ВНИХФИ. М., 1959, 180.—2. *Хмелевский В. И., Абрамова Е. И., Варюхина Л. В.* ЖОХ, 1958,

28, 1974; *Абрамова Е. И., Хмелевский В. И., Шнейдерман Я. Л.* Мед. пром. СССР, 1961, 8, 31.—3. *Traube W.* Ber., 1900, 33, 3035; *Гринберг Ф. Л.* ЖПХ, 1940, 13, 1461.—4. Герм. пат. 165562, Frdl., 1908, 8, 1141.—5. *Геппер Б., Крепс Л.* ЖОХ, 1946, 16, 179; *Чхиквадзе К. А.* Основные направления работ ВНИХФИ. М., 1959, 213; *Buděsínský Z., Protiva M.* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 276.—6. *Bobranski B., Synowiedski Z.* J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1948, 37, 62; *Абрамова Е. И., Хмелевский В. И.* ЖОХ, 1958, 28, 1970; *Абрамова Е. И., Хмелевский В. И.* Мед. пром. СССР, 1964, 3, 35.

ТЕТАЦИН — КАЛЬЦИЙ

1. *Яшунский В. Г.* Мед. пром. СССР, 1959, 4, 29.—2. *Pfeifer P., Ofermann W.* Ber., 1942, 75, 1.—3. *Астахов К. В., Кислова Е. Д.* ЖОХ, 1950, 20, 1783.—4. *Брыкова З. И.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1959, 1, 15.

ТЕТРИДИН

1. Герм. пат. 634284; С. А., 1937, 31, 219.—2. *Bernhard K., Brubacher G., Lutz A. H.* Helv., 1954, 37, 1839.—3. *Москалик Е. К.* Материалы по обмену опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1955, 2—3/7—8, 103.—4. *Струков И. Т., Колганова О. А., Потапова В. Г.* Мед. пром. СССР, 1959, 9, 9.

ТИОДИПИН

1. *Чернов В. А.* Цитостатические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований. Изд-во «Медицина», 1964, 40.—2. *Кропачева А. А., Паршина В. А., Сергиевская С. И.* ЖОХ, 1960, 30, 3584.

ТИОФОСФАМИД

1. Амер. пат. 2670347; С. А., 1955, 49, 24810.—2. Япон. пат. 218 (55); С. А., 1956, 50, 168.—3. *Лидак М. Ю., Гиллер С. А., Медине А. Я.* Изв. АН Латв. ССР, 1959, 1, 87.—4. *Кропачева А. А., Кашникова Н. М., Ключарева З. Д., Сергиевская С. И.* Авт. свид. 158278; Бюлл. изобр., 1963, 21, 15.

ТИФЕН

1. *Clinton R. O., Salvador U. J.* J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2076.

ТРАНСАМИН

1. *Гринштейн В. Я., Андерсон М. Я.* Изв. АН Латв. ССР, 1963, 1, 106.—2. *Burger A., Jost W. L.* J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2198.—3. *Harries C., Weiss M.* Ann., 1903, 327, 355.—4. Синтезы органических препаратов, 1952, 3, 512.—5. *Burger A., Jost W. L.* J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2198.

ТРИЙОТРАСТ

1. *Wallingford V. H., Decker H. G., Kruty M.* J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4365.—2. *Прейн Н. Г.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 27.—3. *Вишневская Г. О., Горбунова А. С., Желобенко В. А., Фиалков Ю. А., Шевченко О. И., Ягупольский Л. М.* Мед. пром. СССР, 1960, 9, 25.—4. *Фиалков Ю. А.* Авт. свид. 118225; Бюлл. изобр., 1959, 4, 14.

ТРИМЕКАИН

1. *Журавлев С. В., Чугаева В. Б.* Мед. пром. СССР, 1958, 3, 21.—2. *Кацнельсон М. Г., Дельник В. Б., Епанчинцева Т. С.* Мед. пром. СССР, 1964, 9, 26.

ТРИФТАЗИН

1. *Yale H. L., Sowinski F.* J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 2039.—2. Англ. пат. 813861; C. A., 1960, 54, 1567.—3. *Журавлев С. В., Гриценко А. Н., Ермакова З. И., Скородумов В. А., Степанова Т. Н., Шавырина В. В.* Мед. пром. СССР, 1965, 2, 10.—4. *Порай-Кошиц А. Е., Порай-Кошиц Б. А., Эфрос Л. С.* и др. ЖПХ, 1955, 28, 969.—5. *Smith N. L.* J. Org. Chem., 1950, 15, 1125.—6. Пат. США 2572067; C. A., 1952, 46, 3570.—7. Пат. США 2587660; C. A., 1952, 46, 9127.—8. *Yale H. L., Sowinski F., Bernstein J.* J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 4375.—9. *Журавлев С. В., Гриценко А. Н.* Авт. свид. 134268; Р. ж. хим., 1961, 22Л221.

ТРИХОМОНАЦИД

1. *Першин Г. Н., Рубцов М. В., Новицкая Н. А., Пелевицына Л. А., Янбухтин Н. А.* Авт. свид. 110747; Бюлл. изобр., 1958, 2, 127.—2. *Рубцов М. В., Арендарук А. П.* ЖОХ, 1946, 16, 215.—3. *Рубцов М. В., Янбухтин Н. А., Яхонтов Л. Н., Новицкая Н. А.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 87.—4. *Conrad M., Limpach L.* Ber., 1888, 21, 1649.

ТРОПАЦИН

1. *Машковский М. Д., Магидсон О. Ю., Федосова В. М.* Авт. свид. 98807; Бюлл. изобр., 1954, 8, 41.—2. *Магидсон О. Ю., Федосова В. М.* Химия и медицина. Новые средства для лечения паркинсонизма и других заболеваний центральной нервной системы. Медгиз, 1956, 14.

ФЕНАКОН

1. *Кочетков Н. К., Дудыкина Н. В.* ЖОХ, 1957, 27, 1399.—2. *Rebstock M. C.* J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 4800.

ФЕНАМИН

1. Синтезы органических препаратов, 1942, 2, 313.—2. *Budčsinský Z., Protiva M.* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 27.—3. *Запутряев Б. А., Белецкая О. Я., Гликина Л. С., Халецкий А. М.* Мед. пром. СССР, 1960, 1, 48.—4. *Stoerman R., Stroh H.* Ber., 1935, 68, 2112.—5. *Hurd Ch. D., Thomas Ch. L.* J. Am. Chem. Soc., 1936, 58, 1240.—6. *Магидсон О. Ю., Гаркуша Г. А.* Авт. свид. 57594; Бюлл. изобр., 1940, 7, 10.—7. *Магидсон О. Ю., Гаркуша Г. А.* ЖОХ, 1941, 11, 339.—8. *Горбовицкий И. Е.* Указатель новых лекарственных препаратов. Химико-технологический раздел. М., 1944, 15.—9. *Кульбах В. О.* Мед. пром. СССР, 1951, 4, 25.

ФЕНАСАЛ

1. *Сейфулла Х. И.* Мед. паразитол., 1964, 3, 306.—2. *Кротов А. И.* и др. Мед. паразитол., 1963, 2, 193.—3. *Гриненко Н. В.* Мед. паразитол., 1964, 5, 599.—4. *Иоффе И. С., Зальманович М. З.* ЖОХ, 1959, 29, 2682.—5. *Taborsky R. G., Starkey R. J.* J. Pharm. Sci., 1963, 52, 542; Р. ж. хим., 1964, 15ж165.—6. *Klosa J.* J. pr. Chem., 1963, 19, 45.—7. *Бехли А. Ф., Брауде М. Б., Воробьева З. Г., Шведова В. И.* Мед. пром. СССР, 1965, 9, 25.—8. Англ. пат. 808155; C. A., 1959, 53, 7102.—9. *Leulier A., Pinet L.* Bull. soc. Chim. France, 1927, 41, 1362.—10. *Глинка Ф. Б.* Уч. зап. Моск. гос. пед. ин-та им. В. И. Ленина, 1962, 181, 325; Р. ж. хим., 1964, 5ж144.

ФЕНИЛИН

1. *Ванаг Г. Я., Зелмен В. Н.* Медицинская наука — практике. Изд-во АН Латв. ССР. Рига, 1957, 72.—2. *Ванаг Г. Я.* Фенилин. Изд-во АН Латв. ССР. Рига, 1964, 5.—3. *Залукаев Л. П.* Изв. АН Латв. ССР, 1954, 3,

101.—4. *Ванаг Г. Я., Ошкая В. П.* Авт. свид. 143026, Бюлл. изобр., 1965, 5, 127.—5. *Дзентис Я. Р., Зиле И. Н., Страдзинь В. Ф., Штерн С. Ф.* Мед. пром. СССР, 1962, 3, 26.—6. *Родионов В. М., Чухина Е. И.* ЖПХ, 1949, 22, 853.

ФЕНТОЛАМИН

1. *Urech E., Marxer A., Miescher K.* Helv., 1950, 33, 1386.—2. *Protiva M., Kolinsky I.* Chem. Listy, 1955, 49, 272.—3. *Klarer W., Urech E.* Helv., 1944, 27, 1762.—4. *Budesincký Z., Protiva M.* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 72.

ФЕНТРОЛИН

1. *Druoy J., Schmidt P.* Helv., 1950, 33, 1080.—2. *Eistert B., Fink G.* Ber., 1962, 95, 2395.—3. *Протопопов И. С., Крафт М. Я., Кукушкина Т. Е., Власов А. С.* Англ. пат. 1056297; С. А., 1967, 67, 43804; Нем. пат. 1232156; С. А., 1967, 66, 115700.—4. Англ. пат. 394416; С. А., 1934, 28, 175.

ФЕПРАНОН

1. *Дыханов Н. Н., Короткина И. И.* Мед. пром. СССР, 1961, 6, 22.

ФЕТАНОЛ

1. *Смолина Н. Е., Горохова Т. С., Дорохова М. И., Михалев В. А.* Авт. свид. 160614; Бюлл. изобр., 1964, 5, 12.

ФОСФАКОЛ

1. *Крафт М. Я., Катышкина В. В.* Авт. свид. 98670; Бюлл. изобр., 1954, 7, 11; Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 141.—2. *Шрадер Г.* Новые фосфорорганические инсектициды. Изд-во «Мир». М., 1965, 297.—3. *Арбузов А. Е., Арбузов Б. А., Алимов П. И., Никаноров К. В., Рисположенский Н. И., Федорова О. Н.* Труды Казанского филиала АН СССР. Серия хим. В. 2. Таткнигоиздат. Казань, 1956, 7.

ФТАЛАЗОЛ

1. *Глузман М. Х., Левитская И. Б.* Мед. пром. СССР, 1953, 2, 29.—2. *Глузман М. Х., Левитская И. Б.* Мед. пром. СССР, 1957, 12, 17.—3. *Shen Chia-chiang, Chou I-yuan, Chi Fu-chang, Ma Jung-sen.* Acta pharmac. sinica, 1957, 5, 4, 351; Р. ж. хим., 1959, 24447.

ФТИВАЗИД

1. *Щукина М. Н., Сазонова Е. Д.* ЖОХ, 1953, 23, 687.—2. *Щукина М. Н., Сазонова Е. Д.* и др. Пробл. туб., 1954, 2, 44.—3. *Щукина М. Н., Першин Г. Н., Сазонова Е. Д., Макеева О. О.* Химия и медицина. Фтивазид. Медгиз, 1954, 12.

ФТОРУРАЦИЛ

1. *Duschinsky R., Pleven E., Heidelberger C.* J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 4559; Амер. пат. 2802005; С. А., 1958, 52, 2100; Англ. пат. 806584; С. А., 1959, 53, 16171.—2. *Фельдман И. Х., Берлин А. И., Нурова И. М., Кузнецова И. А., Алексеева Е. Н., Лутц М. Э., Чхиквадзе К. А., Магидсон О. Ю.* Мед. пром. СССР, 1965, 3, 12.—3. *Budĕsinský Z., Jelinek V., Přikryl J.* Col. Czech. Chem. Comm., 1962, 27, 2556.

ФУРАЗОЛИДОН

1. *Гиллер С. А., Калнберг Р. Ю.* Фуразолидон. Рига, 1962, 5.—2. *Гиллер С. А., Калнберг Р. Ю.* Авт. свид. 160508; Бюлл. изобр., 1964, 4, 15.—3. *Вестерман Ш. Г.* Авт. свид. 158577; Бюлл. изобр., 1963, 22, 12.

ФУРАЗОНАЛ

1. *Herbst R. M., Garzison J.* J. Org. Chem. 1953, 18, 872.—2. *Пономарев А. А., Липанова М. Д.* Авт. свид. 156162; Бюлл. изобр., 1963, 15, 18.

ФУРАЦИЛИН

1. Фурацилин и опыт его применения. Рига, 1953.

ХИНГАМИН

1. *Surrey A. R., Hammer H. F.* J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 113.—2. *Price C. C., Roberts R. M.* J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 1204.—3. *Johnson. W. S., Woroch E. L., Buell B. G.* J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 1901.—4. *Бехли А. Ф.* Авт. свид. 122751; Бюлл. изобр., 1959, 19, 14.—5. *Бехли А. Ф.* ДАН СССР, 1955, 101, 679.

ХЛОРАКОН

1. *Кочетков Н. К., Дудыкина Н. В.* ЖОХ, 1957, 27, 1399.—2. *Rebstock M. C.* J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 4800.

ХЛОРАЦИЗИН

1. *Protiva M., Mychajlyszin V., Novak L., Borovička M., Jilek J., Adlerova E., Hach V.* Českoslov. Farm., 1957, 6, 425.—2. *Журавлев С. В., Гриценко А. Н.* ЖОХ, 1956, 26, 3385.—3. *Гриценко А. Н., Журавлев С. В.* Мед. пром. СССР, 1960, 7, 25.—4. *Stewart R., Clark R. H.* J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 713.—5. *Якубович А. Я., Меркулов Е. Н.* ЖОХ, 1946, 16, 58.

ХЛОРБУТИН

1. *Everett J. L., Roberts J. J., Ross W. C. J.* J. Chem. Soc., 1953, 2386.

ХЛОРИДИН

1. *Falco E., Russell P., Hitchings G.* J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3753; *Falco E., Du Breuil S., Hitchings G.* J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3758; *Russell P., Hitchings G.* J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3763.—2. *Chase B. H., Walker J.* J. Chem. Soc., 1953, 3518.—3. Бельг. пат. 512135; Ch. Zb., 1955, 126, 11637.—4. *Logemann W., Almirante L., Caprio L.* Ber., 1954, 87, 435.—5. *Магидсон О. Ю., Волскова В. А.* Мед. пром. СССР, 1957, 12, 13.—6. *Магидсон О. Ю., Волскова В. А.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 74.—7. *Chase B. H., Thurston J. P., Walker J.* J. Chem. Soc., 1951, 3439.

ХЛОРТРИАНИЗЕН

1. *Воловельский Л. Н.* Мед. пром. СССР, 1961, 12, 28.—2. *Shelton R. S., Van Campen M. G., Meisner D. F.* et al. J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 5491.—3. *Sisido K.* et al. J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 6580.—4. *Воловельский Л. Н., Хухрянский В. Г.* Мед. пром. СССР, 1965, 4, 14.

ЦЕТИЛПИРИДИНИЙ ХЛОРИД

1. *Першин Г. Н., Вовченко Г. Д., Милованова С. Н., Луценко И. Ф., Реутов О. А.* Авт. свид. 121544; Бюлл. изобр., 1959, 15, 44.—2. *Прейн Н. Г.* Химия и медицина. Бактерицидные и фунгицидные средства. Медгиз, 1959, 56.—3. *Прейн Н. Г.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 147.—4. *Norris J. F., Taylor H. B.* J. Am. Chem. Soc., 1924, 46, 753.—5. *Shau B. D.* J. Chem. Soc., 1938, 682.

ЦИКВАЛОН

1. *Vorlender D., Koch O.* Ber., 1929, 62, 534.

ЦИКЛОБАРБИТАЛ

1. *Buděšinský Z., Protiva M.* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 251.—2. BIOS, N 1404, 100.

ЦИКЛОДОЛ

1. *Pfanz H., Jassmann E.* Arch. Pharm., 1958, 291, 36.—2. *Adamson D. W., Barret P. A., Wilkinson S.* J. Chem. Soc., 1951, 52.

ЦИКЛОМЕТИАЗИД

1. *Whitehead C. W., Traverso J. J., Sullivan H. R., Marshall F. J.* J. Org. Chem., 1961, 26, 2814.—2. *Seubold F. H.* J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 3732.—3. *Савицкая Н. В., Арюзина В. М., Рапопорт Р. Г., Щукина М. Н.* Авт. свид. 158270; Бюлл. изобр., 1963, 21, 14.—4. *Захаркин Л. И., Хорлина И. М.* ДАН, 1957, 116, 422.—5. *Plieninger H., Kiefer B.* Ber., 1957, 90, 617.—6. *Савицкая Н. В., Арюзина В. М., Рапопорт Р. Г., Щукина М. Н.* Авт. свид. 158269; Бюлл. изобр., 1963, 21, 14.—7. Синтезы органических препаратов, 1949, 1, 518.—8. *Shigehiko S., Seiichi S.* Pharm. Bull. (Tokyo), 1956, 4, 237; C. A., 1957, 51, 8117.

ЦИКЛОПРОПАН

1. *Казанский Б. А., Лукина М. Ю., Нахапетян Л. А., Зотова С. В.* и др. Хим. пром., 1960, 6, 462.—2. *Несмеянова О. А., Сафонова И. Л., Нахапетян Л. А., Лоза Г. В., Оводова В. А., Лукина М. Ю., Казанский Б. А.* Авт. свид. 173211; Бюлл. изобр., 1965, 15, 28.

ЦИКЛОФОСФАН

1. Циклофосфан. Изд-во «Зинатне». Рига, 1965.

ЭПИЛИН

1. Эпилин в терапии дерматомикозов волосистой части головы. Медгиз, 1961,—2. Амер. пат. 2668850; C. A., 1955, 49, 3252.—3. *Засосов В. А., Метелькова Е. И., Милованова С. Н.* ЖОХ, 1956, 26, 2499.—4. *Kostanecki St., Tombor J.* Ber., 1899, 32, 1924.—5. *Schriner R. L., Kurosawa T.* J. Am. Chem. Soc., 1930, 52, 2538.—6. *Засосов В. А., Метелькова Е. И.* Авт. свид., 103288; Бюлл. изобр., 1956, 5, 11.—7. *Засосов В. А., Метелькова Е. И.* Авт. свид. 103289; Бюлл. изобр., 1956, 5, 12.

ЭТАЗОЛ

1. *Ishikawa M., Kikkava I.* Ann. Rept. Shiongi Research Lab., 1954, 4, 36; C. A., 1956, 50, 15517.—2. *Steahly G. W.* Амер. пат. 2422050; C. A., 1947, 41, 5902.—3. *Steahly G. W.* Амер. пат. 2497825; C. A., 1950, 44, 5919.—4. *Maffii G., Testa E., Ettorre R.* Il. Farmaco Ed. Sci., 1958, 13, 187.—5. Амер. пат. 2799683; Ch. Zb., 1958, 129, 4271.

ЭТАНОЛМЕРКУРИХЛОРИД

1. *Першин Г. Н., Вовченко Г. Д., Милованова С. Н., Луценко И. Ф., Реутов О. А.* Авт. свид. 121544; Бюлл. изобр., 1959, 15, 44.—2. *Реутов О. А., Луценко И. Ф., Першин Г. Н., Воробьев М. А., Прейн Н. Г.,*

Климонова З. М. Авт. свид. 122484; Бюлл. изобр., 1962, 24, 48.—3. *Прейн Н. Г.* Химия и медицина. Бактерицидные и фунгицидные средства. Медгиз, 1959, 56.—4. *Прейн Н. Г.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 147.

ЭТАПЕРАЗИН

1. Амер. пат. 2838507; С. А., 1958, 52, 20210.—2. *Журавлев С. В., Ермакова З. И.* Мед. пром. СССР, 1964, 7, 17.—3. Япон. пат. 7069; С. А., 1961, 55, 6504.—4. *McElvain S. M., Bannister L. W.* J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1126.

ЭТИЗИН

1. *Морозовская Л. М., Кашникова Н. М., Воробьев М. А., Прейн Н. Г., Ванина М. И., Савицкая Н. В., Щукина М. Н.* Авт. свид. 109347; Бюлл. изобр., 1957, 12, 60.—2. *Прейн Н. Г.* Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром., 1958, 1, 102.

ЭТИМИДИН

1. *Hendry J. A., Homer R. F.* J. Chem. Soc., 1952, 328.

ЭТИМИЗОЛ

1. *Бородкин Ю. С.* Вестн. АМН СССР, 1963, 8, 47; *Виноградова Н. Б., Хромов-Борисов Н. В.* Фармакол. и токсикол., 1962, 3, 259.—2. *Виноградова Н. Б., Хромов-Борисов Н. В.* ЖОХ, 1961, 31, 1466.—3. *Виноградова Н. Б., Хромов-Борисов Н. В.* Мед. пром. СССР, 1965, 6, 7.—4. *Хромов-Борисов Н. В., Аничков С. В., Бородкин Ю. С., Виноградова Н. Б., Давиденков Л. Р.* Авт. свид. 160712; Бюлл. изобр., 1964, 5, 12.—5. Синтезы органических препаратов, 1949, 2, 85.—6. *Эфрос Л. С., Хромов-Борисов Н. В., Давиденков Л. Р., Недель М. М.* ЖОХ, 1956, 26, 455.—7. *Baxter R. A., Spring F. G.* J. Chem. Soc., 1945, 232.

ЭТОКСИД

1. *Щукина М. Н., Галстухова Н. Б., Жукова Т. Ф.* Авт. свид. 117046; Бюлл. изобр., 1959, 1, 17.—2. *Галстухова Н. Б., Щукина М. Н.* Мед. пром. СССР, 1960, 8, 15.—3. *Dyson G. M., George H. I.* J. Chem. Soc., 1924, 1702.—4. *Heller G., Bauer W.* J. pract. Chem., 1902, 65, 365.—5. *Hugershoff A.* Ber., 1899, 32, 2246.—6. *Braun J., Beschke E. Ber.,* 1906, 39, 4369.—7. *Муравьева К. М., Сычева Т. П.* ЖОХ, 1956, 26, 898.

ЭФЕДРИН ГИДРОХЛОРИД

1. *Budĕsínský Z., Protiva M.* Synthetische Arzneimittel. Berlin, 1961, 24.—2. Англ. пат. 646750; С. А., 1951, 45, 3129.—3. *Knoll A. G., Hildebrandt G., Klavehn W.* Герм. пат. 548459; Ch. Zb., 1932, 103 (1), 3499.—4. *Фельдман И. Х., Бельцова Н. Н., Гинесина А. А.* ЖПХ, 1962, 35, 1364.—5. *Stolz F.* Герм. пат. 468305; Ch. Zb., 1929, 100 (1), 3037.—6. *Merck E.* Герм. пат. 472466; Ch. Zb., 1929, 100 (1), 3036.—7. Франц. пат. 659882; Ch. Zb., 1929, 100 (II), 2500.—8. BJOS № 766, 96.—9. *Jensch H.* Герм. пат. 639126; С. А., 1937, 31, 1555; *Fakamatsu H.* J. Pharm. Soc., Japan, 1956, 76, 1219, 1227; С. А., 1957, 51, 4303, 4304.—10. *Дорохова М. И., Желоховцева А. М., Смолина Н. Е., Тихонова О. Я., Михалев В. А.* Авт. свид. 114663; Бюлл. изобр., 1958, 8, 14.—11. *Михалев В. А., Дорохова М. И., Смолина Н. Е.* ЖОХ, 1959, 29, 3488.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Аллацил 255
Амизил 97
Амиказол 172
Аминазин 268
Аминоакрихин 236
Аминохинол 220
Апрессин 241
Апрофен 94
Армин 25
Арпенал 90
Ацеклидин 207
Ацефен 89
Баметансульфат 51
Батилол 9
Бемегрид 204
Бензамон 151
Бензацин 95
Бензонал 250
Бензотэф 20
Бетазин 110
Билигност 107
Билитраст 105
Бутадион 162
Бутамид 139
Галохин 210
Гексамидин 245
Гексобарбитал 249
Декамин 214
Деморфан 232
Диазолин 160
Диакарб 174
Дибазол 170
Дикаин 75
Диколин 198
Димедрол 98
Димекарбин 158
Димеколин 200
Димерин 203
Динезин 264
Дипин 146
Дипразин 266
Дипрофен 92
Дипрофиллин 290
Дихлотиазид 141
Диэтифен 101
Допан 254
Изадрин 52
Изоверин 5
Изониазид 182
Имизин 277
Индопан 156
Ипразид 184
Кардиотраст 191
Кватерон 7
Коразол 176
Кордиамин 180
Коронтин 54
Кофеин 288
Ксикаин 77
Ларусан 190
Левомицетин 56
Лейкоген 171
Леморан 229
Лиотиронин гидрохлорид 111
Мезатон 45
Мепанит 33
Мепротан 11
Меркаптопурин 280
Метазид 186
Метацин 96
Метилсульфазин 133
Метилурацил 251
Метронидазол 165
Мефолин 261
Миелосан 16
Налорфин 233
Нанофин 193
Нафтамон 86
Нафтизин 163
Ниамид 185
Нибуфин 21
Никодин 181
Нитранол 13
Нитросорбид 15
Новокаин 74
Новокаинамид 80
Новэмбитол 63
Норсульфазол 122
Оксазил 84
Оксафенамид 68
Оксилидин 208
Октадин 205
Омефин 36
Орнид 81
Оротат калия 257
Папаверин гидрохлорид 224
Парамион 82
Пирилен 194
Пирофос 24
Промедол 195
Промеран 18
Пропазин 265
Ридинол 99
Салюзид 188
Салюзид растворимый 189
Сарколизин 65
Сигетин 103
Совкаин 218
Солютизон 87
Спиразидин 259
Стрептоцид белый 115
Стрептоцид белый растворимый 117
Субехолин 8
Сульгин 119
Сульфадимезин 135
Сульфадиметоксин 136
Сульфазин 131
Сульфапиридазин 128
Сульфацил растворимый 118
Теобромин 285
Теофиллин 283
Тетацин-кальций 16
Тетридин 201
Тиодипин 147
Тиофосфамид 149
Тифен 91
Трансамин 30
Трийотраст 108
Тримекаин 79
Трифтазин 273
Трихомонацид 222
Тропацин 209
Фенакон 73
Фенамин 38
Фенасал 71
Фенилин 34
Фентоламин 169
Фентролин 239
Фепранон 68
Фетанол 49
Фосфакол 22
Фталазол 125
Фтивазид 187
Фторурацил 252
Фуразолидон 153
Фуразонал 155
Фурацилин 152
Хингамин 211
Хлоракон 72
Хлорацизин 275
Хлорбутин 64
Хлоридин 243
Хлортрианизен 104
Цетилпиридиний хлорид 179
Циквалон 36
Циклобарбитал 247
Циклодол 100
Циклометиазид 143
Циклопропан 29
Циклофосфан 26
Эпилин 69
Этазол 126
Этазол растворимый 128
Этанолмеркурихлорид 17
Этаперазин 271
Этизин 263
Этимидин 148
Этимизол 167
Этоксид 89
Эфедрин гидрохлорид 39

УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

А. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

I. Наркотические и снотворные средства

Гексобарбитал 249
Димерин 203
Тетридин 201
Циклобарбитал 247
Циклопропан 29

II. Средства для лечения психических и нервных заболеваний

1) Транквилизирующие средства
Амизил 97
Аминазин 268
Мепротан 11
Оксилидин 208
Пропазин 265
Трифтазин 273
Этаперазин 271

2) Средства, возбуждающие центральную нервную систему
Ацефен 89
Кофеин 288
Фенамин 38

3) Антидепрессанты
Имизин 277
Индопан 156
Ипразид 184
Ниамид 185
Трансамин 30

4) Средства для лечения эпилепсии
Бензонал 250
Гексамидин 245
Фенакон 73
Хлоракон 72

5) Средства для лечения паркинсонизма
Динезин 264
Ридинол 99
Тропацин 209
Циклодол 100

6) Средства для лечения миастении и параличей, связанных с травмами или заболеваниями нервной системы
Оксазил 84

III. Анальгезирующие и противокашлевые средства

Деморфан 232
Леморан 229
Промедол 195

IV. Жаропонижающие и противовоспалительные средства

Бутадион 162

V. Аналептические средства

Бемегрид 204
Коразол 176
Кордиамин 180
Налорфин 233
Субехолин 8
Этимизол 167

VI. Местноанестезирующие средства

Дикаин 75
Ксикаин 77
Новокаин 74
Совкаин 218
Тримекаин 79

VII. Курареподобные средства

Парамион 82

VIII. Средства для лечения глаукомы, атонии желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря

Армин 25
Ацеклидин 207
Бензамон 151
Нибуфин 21
Пирофос 24
Фосфакол 22

IX. Спазмолитические и холинолитические средства

Апрофен 94
Арпенал 90
Бензацин 95
Дипрофен 92
Мепанит 33
Метацин 96
Папаверин гидрохлорид 224
Тифен 91

X. Средства для лечения гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний

Апрессин 241
Баметансульфат 51
Дибазол 170
Диколин 198
Димекарбин 158
Димеколин 200
Дипрофиллин 290
Диэтифен 101
Кватерон 7
Коронтин 54
Нанофин 193
Нитранол 13
Нитросорбид 15
Новокаинамид 80
Октадин 205
Орнид 81
Оротат калия 257
Пирилен 194
Теобромин 285
Теофиллин 283
Фентоламин 169
Хлорацизин 275

XI. Средства, повышающие артериальное давление и суживающие сосуды

Мезатон 45
Нафтизин 163
Фетанол 49
Эфедрин гидрохлорид 39

XII. Средства для лечения бронхиальной астмы

Изадрин 52

XIII. Диуретики

Аллацил 255
Диакарб 174
Дихлотиазид 141
Промеран 18
Циклометиазид 143

XIV. Желчегонные средства

Никодин 181
Оксафенамид 68
Цикvalidate 36

XV. Средства, стимулирующие мускулатуру матки

Изоверин 5

XVI. Средства, влияющие на процессы тканевого обмена

1) Стимуляторы лейкопоэза
   Лейкоген 171
   Метилурацил 251
2) Антикоагулянты
   Омефин 36
   Фенилин 34
3) Гормоны и их аналоги
   Бетазин 110
   Лиотиронин гидрохлорид 111
   Сигетин 103
4) Гипогликемические средства
   Бутамид 139
5) Средства, угнетающие аппетит (анарексигенные средства)
   Мефолин 261
   Фепранон 68
6) Противогистаминные препараты (средства для лечения аллергических заболеваний)
   Диазолин 160
   Димедрол 98
   Дипразин 266
   Этизин 263
7) Средства для профилактики и лечения синдрома лучевой болезни
   Батилол 9
8) Комплексоны
   Тетацин-кальций 16

Б. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

I. Противомикробные средства

Левомицетин 56
Метилсульфазин 133
Норсульфазол 122
Стрептоцид белый 115
Стрептоцид белый растворимый 117
Сульгин 119
Сульфадимезин 135
Сульфадиметоксин 136

Сульфазин 131
Сульфапиридазин 128
Сульфацил растворимый 118
Фталазол 125
Фуразолидон 153
Фуразонал 155
Фурацилин 152
Этазол 126
Этазол растворимый 128

II. Противотуберкулезные средства

Изониазид 182
Ларусан 190
Метазид 186
Салюзид 188
Салюзид растворимый 189
Салютизон 87
Фтивазид 187
Этоксид 89

III. Противомалярийные средства

Галохин 210
Хингамин 211
Хлоридин 243

IV. Средства для лечения трихомониаза, лейшманиоза, амебиаза и других протозойных инфекций

Аминохинол 220
Метранидазол 165
Трихомонацид 222
Фентролин 239

V. Средства для лечения грибковых заболеваний кожи и слизистых оболочек

Амиказол 172
Декамин 214
Эпилин 69

VI. Противоглистные средства

Аминоакрихин 236
Нафтамон 86
Фенасал 71

В. АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Цетилпиридиний хлорид 179
Этанолмеркурихлорид 17

Г. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Бензотэф 20
Дипин 146
Допан 254
Миелосан 16
Меркаптопурин 280
Новэмбитол 63
Сарколизин 65
Спиразидин 259
Тиодипин 147
Тиофосфамид 149
Фторурацил 252
Хлорбутин 64
Хлортрианизен 104
Циклофосфан 26
Этимидин 148

Е. РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА

Билигност 107
Билитраст 105
Кардиотраст 191
Трийотраст 108

Адипиновой кислоты бис-(2,4,6-трийод-3-карбоксианилид) 107
Акридин —
 2-метокси-6,9-дихлор-7-нитро 238
 2-метокси-6-хлор-7-нитро-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутил)-амино 239
 2-метокси-6-хлор-7-амино-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутил)-амино 239
Акриловая кислота —
 β-этил-β-изобутокси-α-(п-хлорфенил), нитрил 245
 α-фенил-β-(4-оксифенил) 105
Аминоэтанол —
 N-ацетил-1-(п-нитрофенил) 61
 N-бутил —
  1-(п-аминофенил) 52
  1-(п-нитрофенил) 51
  1-(п-оксифенил) 52
 N,N-дипропил 93
 N-изопропил-1-(3′,4′-диоксифенил), гидрохлорид 54
 N-метил —
  1-(м-аминофенил) 48
  1-(м-нитрофенил) 47
  1-(м-оксифенил) 48
 1-(п-нитрофенил) 61
 N-этил —
  1-(м-аминофенил) 50
  1-(м-нитрофенил) 50
  1-(м-оксифенил) 50
Анилин —
 2,6-диметил 78
 2,6-диметил-N-диэтиламиноацетил и гидрохлорид 78, 79
 2,6-диметил-N-хлорацетил 78
 N-ди-(2-оксиэтил) 67
 N-ди-(2-хлорэтил) 67
 3-трифторметил 274
 3-трифторметил-N-ацетил 274
 3-хлор-4,6-дисульфамил 142
 3-хлор-4,6-дисульфохлоридо 142
Ацетилен-винил, изопропенил 196
Ацетоуксусная кислота —
 аминометилен, диэтил, этиловый эфир 202
 оксиметилен, диэтил, этиловый эфир, натриевое производное 202
Ацетофенон —
 4-амино, сульфат 70
 3,4-диокси-α-изопропиламино, гидрохлорид 54
 3,4-диокси-α-хлор 54
 4-нитро-α-амино, гидрохлорид 59
 4-нитро-α-ацетиламино 59, 61
 3-нитро-α-бром 46
 4-нитро-α-бром 59
 4-окси 70
 α-(п-толуолсульфамидо) 43
Барбитуровая кислота —
 1-бензоил-5-фенил-5-этил 251
 1,5-диметил-5-циклогексен-1-ил 250
 5-этил-5-(циклогексен-1-ил) 248
Бензальдегид —
 4 амино, тиосемикарбазон 88
 4-аминометиленсульфонат натрия, семикарбазон 88
 3,4-диметокси (вератровый альдегид) 228
 4-[ди-(2′-хлорэтил)-амино] 67
 4-[ди-(2′-хлорэтил)-амино], азлактон 67
Бензил —
 бромид, 2-бром 82
 бромид, 2-метил 63
 диметиламин, 2-бром 82

N-[ди-(2′-оксиэтил)-амин], 2-метил 63
N-[ди-(2′-хлорэтил)-амин], 2-метил, гидрохлорид 64
метилкетон 38
β-феноксиэтилдиметиламмонийхлорид 87
хлорид, 2-хлор 85
хлорид, 4-хлор 244
цианид, 4-хлор 244
этилдиметиламмонийбромид, 2-бром 82
Бензимидазол 168
2-бензил, гидрохлорид 171
Бензоилацетил 43
Бензойная кислота —
4-амино, β-диметиламиноэтиловый эфир 76
4-амино, β-диэтиламиноэтиламид, гидрохлорид 81
4-амино, β-диэтиламиноэтиловый эфир и гидрохлорид 74, 75
2-амино-4-хлор[4-хлорантраниловая кислота] 212
4-бутиламино, β-диметиламиноэтиловый эфир и гидрохлорид 76
4-бутокси, α, β-диметил-γ-диэтиламинопропиловый эфир и йодэтилат 8
3,5-диметил-4-нитро 78
2,4-дихлор 269
2,4-дихлор-5-нитро 238
4-нитро, β-диэтиламиноэтиламид, гидрохлорид 81
2-окси-5-хлор 72
2-окси-5-хлор, 2′-хлор-4′-нитрофениламид 72
2,4,6-трийод-3-амино 109
2,4,6-трийод-3-ацетиламино 109
Бензол —
1-метил-4-карбометоксисульфамид [*n*-толуолсульфонилуретилан] 140
1-метил-4-сульфамид[*n*-толуолсульфамид] 140
1-нитро-2,6-диметил 78
1-нитро-3-сульфокислота 240
1-нитро-3-трифторметил[3-нитробензотрифторид] 273
1-оксиметил-3,4-диметокси[вератрол] 227
1,2,4-Бензотиадиазин-1,1-диоксид, 3,4-дигидро-6-хлор-7-сульфамил 142
3-циклопентилметил-6-хлор 145
Бензтиазол —
2-диметиламино-6-диэтиламиноэтокси и дигидрохлорид 174
2-диметиламино-6-окси, гидробромид 174
2-диметиламино-6-этокси, гидробромид 174
Бутан —
1,4-дибром 33
1-диэтиламино-2-метил-3-кето 8
1-диэтиламино-2-метил-3-окси 8
Валериановый альдегид, 2-метил 13
Вератрол 227
Гексан —
1-бензоиламино-6-амино[Монобензоилкадаверин] 6
1-бензоиламино-6-изоамиламино, гидробромид 6
3,4-бис-(*n*-диметиламинофенил), мезо, дийодметилат 84
3,4-ди-(*n*-аминофенил), мезо 84
3,4-ди-[*n*-(β-диэтиламиноэтокси)-фенил], дигидрохлорид 102
3,4-ди-(*n*-нитрофенил), мезо 84
3,4-ди-(*n*-сульфофенил), дикалиевая соль, мезо 103
3,4-ди-(*n*-хлорсульфофенил), мезо 103
3,4-дифенил, мезо 83
1-изоамиламино-6-амино [N-Изоамилкадаверин] 7
Гептаметиленимин — 206
N-(β-аминоэтил) 207
N-ацетонитрил 206
2-оксо 206
Гидразодикарботиоамид 175
Гипоксантин 282
Гиппуровая кислота 228
Глицерин —
1,2-изопропилиден 11
1,2-изопропилиден, октадециловый эфир 11
1-октадециловый эфир 11
Глутаровая кислота, 3-метил-3-этил 205
Гуанидин —
карбометоксисульфанил 121
сульфанил 121
углекислый 133

Декан —
1,10-диокси 216
1,10-дихлор 217
Дибензил —
2,2′-диамино, дифосфат 278
2,2′-динитро 278
Дифениламин —
4′-метокси-4-нитро-5-хлор-2-карбоновая кислота 238
3-окси-4′-метил 170
3-трифторметил 274
3-хлор 270
3-хлор-6-карбоновая кислота 270
α,α-Дифенилпропионовая кислота 95
2-диэтиламиноэтиловый эфир, гидрохлорид 95
α,α-Дифенилпропионовый альдегид 95
α,α-Дифенилуксусная кислота —
3-диэтиламинопропиловый эфир 91
α-окси, 2-диэтиламиноэтиловый эфир, гидрохлорид 96
тио, 2-ди-н-пропиламиноэтиловый эфир, гидрохлорид 93
тио, 2-диэтиламиноэтиловый эфир, гидрохлорид 92
пропиновый эфир, гидрохлорид 209
Ди-(2-хлорэтил)-амин, гидрохлорид 27
Изатин, N-ацетил 219
Изохинолин, декагидро —
N-метил-1-(п-метоксибензил)-10-окси 231
1-(п-метоксибензил)-10-окси 231
Имидазол —
4,5-дикарбоновая кислота 168
4,5-дикарбоновой кислоты диметиловый эфир 168
2-метил 166
2-метил-4(5)-нитро 166
1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитро 167
1-этил-4,5-дикарбоновая кислота, ди-(метиламид) 168
1-этил-4,5-дикарбоновой кислоты диметиловый эфир 168
Имидазолин —
2-метил 166
2-(α-нафтилметил), гидрохлорид и нитрат 164
2-[N-п-толил-N-(м-оксифенил)-аминометил], гидрохлорид и метансульфонат 170
2-хлорметил, гидрохлорид 170
Иминодибензил 278
N-(γ-диметиламинопропил) и гидрохлорид 279
Индандион-1,3 —
2-фенил 35
2-фенил-2-оксиметил 36
Индол —
3-(β-аминопропил), гидрохлорид 158
3-(β-аминопропил)-2-карбоновая кислота 158
1,2-диметил-3-карбэтокси-5-окси 159
Капролактим —
гидразидин 178
О-метил 178

Капроновая кислота, 6-бензоиламино и хлорангидрид и амид 6
β-Карболин, 1,2,3,4-тетрагидро-1-кето-3-метил 158
γ-Карболин, 1,2,3,4-тетрагидро-3-метил-9-бензил, сульфат и нафталин-1,5-дисульфонат 161
Кротоновая кислота —
β-метиламино, этиловый эфир 159
β-(п-метоксифениламино), этиловый эфир 222
Ксантин —
1,3-диметил 284
3,7-диметил 288
1,3-диметил-7-(2′,3′-диоксипропил) 290
3-метил 287
1,3,7-триметил 289
(см. также гипоксантин)
м-Ксилол-4-нитро 78
Малоновая кислота —
аминоамидин, гидрохлорид 282
γ-кетобутил, диэтиловый эфир и оксим 156, 157
моноэтиловый эфир, иминоэфир [Карбэтоксиуксусной кислоты иминоэфир], гидрохлорид 281
фенил, этил, диамид 247
фенилазо, амидоамидин, гидрохлорид 282
формиламино, амидоамидин, гидрохлорид 282

Масляная кислота —
γ-[n-N-ди(2-оксиэтил)-аминофенил], метиловый эфир 64
γ-[n-N-ди(2-хлорэтил)-аминофенил] и метиловый эфир 65
Метилгидробензоин 94
Морфин —
N-аллил-нор 235
диацетил 234
нор 235
N-циан-диацетил-нор 235
Морфинан —
(+)3-метокси-N-метил 233
3-окси-N-метил 233
Морфолин, 2-фенил-3-метил, гидрохлорид 262
Мочевина —
аллил 256
гуанил, сульфат 120
n-толуолсульфо 140
N-(n-толуолсульфонил)-N′-$н$-бутил 141
N-[(3-хлормеркури-2-метокси)-пропил] 19
N-цианацетил-N′-аллил 256
N-цианацетил-N′-метил 286
цианацетил 138
Оксазолидон 2
3-бензилиденамино 154
3-(5′-нитро-2′-фурфурилиденамино) 155
Оксиметиленсульфонат натрия [Формальдегидбисульфит натрия] 88, 177
Октодециловый спирт, n-толуолсульфоэфир 11
Пентан —
2-амино-5-диэтиламино 238
2-кето-5-бром [γ-Ацетопропилбромид] 237
2-кето-5-диэтиламино 238
Пентен-2-аль, 2-метил 12
Пиперазин —
1,4-бис-(дихлортиофосфонил) 147
1,4-бис-(дихлорфосфонил) 146
1,4-ди-(β-оксиэтил), дигидрохлорид 259
1,4-дитиофосфорной кислоты, тетраэтиленимид 148
1,4-дифосфорной кислоты, тетраэтиленимид 147
1,4-ди-(β-хлорэтил), дигидрохлорид 260
1-(β-оксиэтил) 272
Пиперидин —
2,6-диметил, гидрохлорид 193
1,6-диметил-2-карбоновая кислота 199
1,6-диметил-2-карбоновой кислоты, β-диметиламиноэтиловый эфир и дийодметилат 201
1,6-диметил-2-карбоновой кислоты, этиловый эфир 200
1,6-диметил-2-карбоновой кислоты, β-диэтиламиноэтиловый эфир и дийодметилат 200
2,6-диоксо-3,5-дициан-4-метил-4-этил 204
2,4-диоксо-3,3-диэтил-5-метил 204
2,6-диоксо-3-метил-3-этил 205
1-(β-карбометоксиэтил) 99
2-метил-5,6-диоксо, 5-фенилгидразон 157
6-метил-2-карбоновая кислота 199
1-метил-4-оксо 161
2-оксо-3-карбэтокси-6-метил 157
1,2,2,6,6-пентаметил и n-толуолсульфонат 195
2,2,6,6-тетраметил 194
2,2,6,6-тетраметил-4-оксо [Триацетонамин] 194
1,2,5-триметил-4-оксо 197
1,2,5-триметил-4-фенил-пропионилокси и гидрохлорид 197, 198
Пиридазин —
3,6-диокси 130
3,6-дихлор 130
3-метокси-6-сульфаниламидо 130
3-хлор-6-сульфаниламидо 130
Пиридилпиридиний дибромид 192
Пиридин —
3,5-дийод-4-оксо 192
3-карбоновой кислоты, диэтиламид 180
4-карбоновая кислота 183
4-карбоновой кислоты, гидразид 184
4-карбоновой кислоты, 2′-изопропил гидразид 185
4-карбоновой кислоты, 2′-изопропилиденгидразид 185

4-карбоновой кислоты, хлорангидрид, гидрохлорид 184
4-карбоновой кислоты, этиловый эфир 184
6-метил-2-карбоновая кислота 199
4-окси 192
1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3,3-диэтил 202
1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3,3-диэтил-5-оксиметил 203
Пиримидин —
2-амино 131
4-амино-2,6-диметокси 138
4-амино-2,6-дихлор 138
2-амино-4-метил 134
2-амино-4-метил-6-окси 134
2-амино-4-метил-6-хлор 134
гексагидро-4,6-диоксо-5-фенил-5-этил 247
2,4-диамино-5-*п*-хлорфенил-6-этил 245
2,6-дихлор-4-метил-5-[ди(2′-хлорэтил)-амино] 254
2,6-диэтиленимино-4-хлор 149
2-карбометоксисульфаниламидо 132
4-карбометоксисульфаниламидо-2,6-диметокси 138
2-карбометоксисульфаниламидо-4-метил 135
2-сульфаниламидо 132
2-сульфаниламидо-4,6-диметил 136
4-сульфаниламидо-2,6-диметокси 138
2-сульфаниламидо-4-метил 135
1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-6-метил 252
(см. также урацил, барбитуровая кислота)
Пробковой кислоты β-диметиламиноэтиловый эфир и дийодметилат 9
Пропан —
1-амино-3-окси 270
1,3-дибром 29
1-диметиламино-2-окси 267
1-диметиламино-3-окси 270
1-диметиламино-2-хлор, гидрохлорид 267
1,3-диокси-2-метил-2-*н*-пропил и дикарбамат 13
1,1-дифенил-3-бром 55
1,1-дифенил-3-окси 55
1,1-дифенил-1-окси-3-(N-пиперидино), гидрохлорид 99
1-(*п*-нитрофенил)-2-амино-1,3-диокси, трео, *DL* 59
1-(*п*-нитрофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-диокси, трео, *D* 62
1-фенил-2-амино, *DL* 39
1-фенил-2-(1′,1′-дифенилпропил-3′)-амино 55
1-фенил-1-окси-2-(β-этаноламино), гидрохлорид 261
1-фенил-1-хлор 83
1-фенил-1-окси-1-циклогексил-3-(N-пиперидино), гидрохлорид 100
1-хлор-3-бром 30
Пропионовая кислота —
β-амино-β-(3,5-дийод-4-оксифенил) 111
α-амино-β-[3,5-дийод-4-(4′-окси-3′-йодфенокси)-фенил], *L* 114
α-амино-β-[3,5-дийод-4-(4′-оксифенокси)-фенил), *L* 114
α-амино-β-(3,5-динитро-4-оксифенил), *L* 113
α-амино-β-[4-ди-(2′-хлорэтил)-аминофенил], гидрохлорид 67
β-амино-β-(4-метоксифенил) 110
β-амино-β-(4-оксифенил)[β-Тирозин] 111
α-ацетиламино-β-[3,5-диамино-4-(4′-метоксифенокси)-фенил], этиловый эфир, *L* 113
α-ацетиламино-β-[3,5-дийод-4-(4′-метоксифенокси)-фенил], этиловый эфир, *L* 113
α-ацетиламино-β-[3,5-динитро-4-(4′-метоксифенокси)-фенил], этиловый эфир, *L* 113
α-ацетиламино-β-(3,5-динитро-4-оксифенил) и этиловый эфир, *L* 113
α-(3,4-диметоксифенилацетиламидо)-β-(3,4-диметоксифенил) 228
α,α-дифенил 95
α,α-дифенил, 2-диэтиламиноэтиловый эфир, гидрохлорид 95
β-(2-карбокси-5-хлорфениламино) и нитрил 212, 213
β-(N-пиперидино), метиловый эфир 99
α-фенил-β-(3,5-дийод-4-оксифенил) 106
α-фенил-β-(4-оксифенил) 106
β-хлор 276
β-хлор, бензиламид 73
β-хлор, фенилэтиламид 73
β-хлор, хлорангидрид 276
Пропиофенон —
2-бром 68
α-диэтиламино 68

4-(β-диэтиламиноэтокси)-β-фенил, цитрат 71
4-нитро-α-ацетиламино-β-окси 59
4-окси-β-фенил[*п*-Оксифенил-фенетилкетон] 71
α-(*п*-толуолсульфамидо)-β-окси 43
Сорбид 15
Стеариновой кислоты метиловый эфир 10
Стирол —
3-нитро, бромгидрин 47
3-нитро, окись 47
4-нитро, окись 61
4-нитро, хлоргидрин 61
4-нитро, хлоргидрин, нитроэфир 60
Сульфаниловая кислота —
амид 116
амидометиленсульфоновокислый натрий 117
ацетамид и натриевая соль 119
карбометокси, амид 116
карбометокси, ацетамид 118
карбометокси, хлорангидрид 119
карбометокси, цианамид, аммонийная и кальциевая соли 121, 124
Тетразол, 1,5-пентаметилен 178
1,3,4-Тиадиазол —
2-амино-5-этил 127
2-ацетиламино-5-сульфамид 176
2-ацетиламино-5-сульфохлорид 176
2,2′-диамино-5,5′-дисульфид 176
2,2′-диацетиламино-5,5′-дисульфид 176
2-карбометоксисульфаниламидо-5-этил и натриевая соль 127
2-сульфаниламидо-5-этил 127
Тиазол —
2-карбометоксисульфаниламидо 124
2-сульфаниламидо 124
2-(N″-фталилсульфаниламидо) 126
Тиазолидин, 2-(α-фенил-α-карбэтоксиметил)-4-карбоновая кислота 172
Тиомочевина —
N,N-диметил-N′-(*п*-этоксифенил) 174
N,N′-ди-(*п*-этоксифенил) 89
карбометоксисульфанил 124
Толуол —
4-карбометоксисульфамид 138
4-сульфамид 140
1,3,4-Триазол —
1-амино 156
1-(5′-нитро-2′-фурфурилиденамино) 156
Триэтаноламин, тринитрат 14
Уксусная кислота —
амино, N-тозил 42
амино, этиловый эфир, гидрохлорид 31
диаза, этиловый эфир 31
3,4-диметоксифенил 227
3,4-диметоксифенил, 3′,4′-диметоксифенилэтиламид 227
3,4-диметоксифенил, нитрил 227
α,α-дифенил, 3-диэтиламинопропиловый эфир 91
α,α-дифенил, тропиновый эфир, гидрохлорид 209
α,α-дифенил-α-окси, 2-диметиламиноэтиловый эфир, гидрохлорид 96
диэтиламино, 2,4,6-триметиланилид и гидрохлорид 80
тио, α,α-дифенил, 2-ди-*н*-пропиламиноэтиловый эфир, гидрохлорид 93
тио, α,α-дифенил, 2-диэтиламиноэтиловый эфир, гидрохлорид 92
α-пропионил-(*п*-хлорфенил), нитрил 244
п-толуолсульфамидо 42
фенилэтил-циан, амид 247
фенилэтил-циан, этиловый эфир 246
формил-фтор, этиловый эфир 253
хлор, иминоэтиловый эфир, гидрохлорид 170
хлор, хлорангидрид 53
хлор, 2,4,6-триметиланилид 79
п-хлорфенокси, β-диметиламиноэтиловый эфир 90
(циклогексен-1-ил)-метил-циан, этиловый эфир 250
(циклогексен-1-ил)-этил-циан, этиловый эфир 248
Ураминомалеиновой кислоты, моноэтиловый эфир 258
Урацил —
1-аллил-6-амино 256
1-аллил-3-этил-6-амино 256
4-амино 138

1,3-диметил-4-имино-5-изонитрозо 284
4-метил-5-[ди-(2′-оксиэтил)-амино] 254
3-метил-4-имино-5-изонитрозо 287
4-метил-5-[ди-(2′-хлорэтил)-амино] 255
2-метилтио-5-фтор 253
5-фтор 254
4,7-фенантролин —
6-метокси, сульфат 240
5,6-хинон 240
Фенилизотиоцианат, *n*-этокси 173
Фенилстирилкетон, *n*-окси 71
Фенилэтиламин, 3,4-диметокси 227
Фентиазин —
10-(γ-диметиламинопропил) 266
10-(β-диметиламинопропил) 268
10-(β-диметиламиноэтил) 263
10-(β-диэтиламиноэтил) 264
2-трифторметил 275
2-трифторметил-10-[γ-(4′-метилпиперазинил-1′)-пропил], дигидрохлорид 275
2-трифторметил-10-(γ-хлорпропил) 275
2-хлор 270
2-хлор-10-(γ-диметиламинопропил) 271
2-хлор-10-(β-диэтиламинопропионил) 277
2-хлор-10- {γ [4′-(β-оксиэтил)-пиперазинил-1′-пропил}, дигидрохлорид 272
2-хлор-10-(β-хлорпропионил) 277
Фосфиновая кислота —
дибутил 22
дибутил, хлорангидрид 22
дибутил, *n*-нитрофениловый эфир 22
этил, этиловый эфир 26
этил, этиловый, *n*-нитрофениловый эфир 26
этоксиэтил, хлорангидрид 26
Фосфористая кислота —
диэтиловый эфир 21, 23
триэтиловый эфир 25
Фосфорная кислота —
бензоиламидо, диэтиленимид 20
ди-(2-хлорэтил)-амид, дихлорангидрид 27
ди-(2-хлорэтил)-амид-N, O-пропиленовый эфир амида 28
диэтиловый, *n*-нитрофениловый эфир 23
монотиопиро, тетраэтиловый эфир 24
тио, триэтиленимид 150
Фталазин
1-гидразино и гидрохлорид 242, 243
1-оксо [Фталазон] 242
1-оксо-4-карбоновая кислота 241
1-хлор 242
Фталид 35
Фуран —
2-аминометил [Фурфуриламин] 151
2-(бутен-2′-он-3′)[Фурфуральацетон] 190
2-диацетоксиметил-5-нитро 154
2-триметиламмонийметил, бензосульфонат 152
2-формил-5-нитро [5-Нитрофурфурол] и семикарбазон 153
Хинолин —
2-бутокси-4-карбоновой кислоты, β-диэтиламиноэтиламид и гидрохлорид 219, 220
2-метил-4-амино 216
4-(α-метил-δ-диэтиламинобутиламино)-7-хлор 213
2-метил-4-(α-метил-δ-диэтиламинобутиламино)-6-метокси 223
2-метил-4-(α-метил-δ-диэтиламинобутиламино)-7-хлор 221
2-метил-4,7-дихлор 220
2-метил-4-карбоновой кислоты, амид 215
2-метил-4-окси-6-метокси 222
2-метил-4-хлор-6-метокси 222
2-окси-4-карбоновая кислота 219
4-(*n*-оксифениламино)-7-хлор 211
1,2,3,4-тетрагидро-1-ацетил-4-оксо-7-хлор 213
1,2,3,4-тетрагидро-4-оксо-7-хлор 213
2-хлор-4-карбоновой кислоты, β-диэтиламиноэтиламид 219
2-хлор-4-карбоновой кислоты, хлорангидрид 219
Хинуклидин —
3-ацетокси и салицилат 207
3-бензоилокси и гидрохлорид 208
Циклогексан, 1-оксо-2,6-бис-(3′-метокси-4′-окси бензилиден) 37

Циклогексен-1-ил —
метилциануксусной кислоты, этиловый эфир 250
этилциануксусной кислоты, этиловый эфир 248
Циклопентан —
1-кето 143
1-фенил-1-карбоновая кислота 34
1-фенил-1-карбоновой кислоты, β-*диэтиламиноэтиловый эфир и метилсульфометилат* 34
1-фенил-1-циан 34
цианметил 144
цианметилен 143
Циклопентилуксусный альдегид 144
Циклопропан — 30
1-фенил-2-амино, транс, сульфат 32
1-фенил-2-карбоновой кислоты, азид, транс 32
1-фенил-2-карбоновой кислоты, гидразид, транс 32
1-фенил-2-карбэтокси 32
Цетил —
пиридиний хлорид 180
хлористый 180
Щавелевая кислота —
бис-(*о*-хлорбензилдиэтиламмонийэтиламид), дихлорид 85
β,β,N,N-тетраэтилдиаминодиэтиламид 85
Этан —
1-амино-2-диэтиламино 81
1-бром-2-фенокси 86
1-диметиламино-2-фенокси 87
1-дипропиламино-2-меркапто 93
1-дипропиламино-2-хлор, гидрохлорид 93
2-окси-1-гидразино 154
2-окси-1,1,2-три(*п*-анизил) 104
Этиленимин 146
Этилен —
1,1,2-три-(*п*-анизил) 105
2-хлор-1,1,2-три-(*п*-анизил) 105

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 3

I. Химико-фармацевтические препараты алифатического ряда 5

Изоверин 5
Кватерон 7
Субехолин 8
Батилол 9
Мепротан 11
Нитранол 13
Нитросорбид 15
Миелосан 16
Тетацин-кальций 16
Этанолмеркурихлорид 17
Промеран 18

II. Фосфорсодержащие препараты 20

Бензотэф 20
Нибуфин 21
Фосфакол 22
Пирофос 24
Армин 25
Циклофосфан 26

III. Производные алициклов 29

Циклопропан 29
Трансамин 30
Мепанит 33
Фенилин 34
Омефин 36
Циквалон 36

IV. Препараты ароматического ряда 38

Фенамин 38
Эфедрин гидрохлорид . . . 39
Мезатон 45
Фетанол 49
Баметансульфат 51
Изадрин 52
Коронтин 54
Левомицетин 56
Новэмбитол 63
Хлорбутин 64
Сарколизин 65
Фепранон 68
Оксафенамид 68
Эпилин 69
Фенасал 71
Хлоракон 72
Фенакон 73
Новокаин 74
Дикаин 75
Ксикаин 77
Тримекаин 79
Новокаинамид 80
Орнид 81
Парамион 82
Оксазил 84
Нафтамон 86
Солютизон 87
Этоксид 89
Ацефен 89
Арпенал 90
Тифен 91
Дипрофен 92
Апрофен 94
Бензацин 95
Метацин 96
Амизил 97
Димедрол 98
Гидинол 99
Циклодол 100
Диэтифен 101
Сигетин 103
Хлортрианизен 104
Билитраст 105
Билигност 107
Трийотраст 108
Бетазин 110
Лиотиронин гидрохлорид . .111

V. Сульфамидные препараты 115

Стрептоцид белый 115
Стрептоцид белый растворимый 117
Сульфацил растворимый . . .118
Сульгин 119
Норсульфазол 122
Фталазол 125
Этазол 126
Этазол растворимый 128
Сульфапиридазин 128
Сульфазин 131
Метилсульфазин 133
Сульфадимезин 135
Сульфадиметоксин 136
Бутамид 139
Дихлотиазид 141
Циклометиазид 143

VI. Производные этиленимина 146

Дипин 146
Тиодипин 147
Этимидин 148
Тиофосфамид 149

VII. Производные фурана и индола 151
Бензамон 151
Фурацилин 152
Фуразолидон 153
Фуразонал 155
Индопан 156
Димекарбин 158
Диазолин 160
VIII. Производные пятичленных циклов с несколькими гетероатомами 162
Бутадион 162
Нафтизин 163
Метронидазол 165
Этимизол 167
Фентоламин 169
Дибазол 170
Лейкоген 171
Амиказол 172
Диакарб 174
Коразол 176
IX. Препараты, содержащие шести- и семичленные циклы с одним гетероатомом 179
Цетилпиридиний хлорид . . .179
Кордиамин 180
Никодин 181
Изониазид 182
Ипразид 184
Ниамид 185
Метазид 186
Фтивазид 187
Салюзид 188
Салюзид растворимый . . .189
Ларусан 190
Кардиотраст 191
Нанофин 193
Пирилен 194
Промедол 195
Диколин 198
Димеколин 200
Тетридин 201
Димерин 203
Бемегрид 204
Октадин 205
Ацеклидин 207
Оксилидин 208
Тропацин 209
X. Производные хинолина, изохинолина, акридина и фенантролина 210
Галохин 210
Хингамин 211
Декамин 214
Совкаин 218
Аминохинол 220
Трихомонацид 222
Папаверин гидрохлорид . .224
Леморан 229
Деморфан 232
Налорфин 233
Аминоакрихин 236
Фентролин 239
XI. Препараты, содержащие шестичленные циклы с двумя гетероатомами 241
Апрессин 241
Хлоридин 243
Гексамидин 245
Циклобарбитал 247
Гексобарбитал 249
Бензонал 250
Метилурацил 251
Фторурацил 252
Допан 254
Аллацил 255
Оротат калия 257
Спиразидин 259
Мефолин 261
XII. Производные фентиазина и родственных систем . . .263
Этизин 263
Динезин 264
Пропазин 265
Дипразин 266
Аминазин 268
Этаперазин 271
Трифтазин 273
Хлорацизин 275
Имизин 277
XIII. Препараты пуринового ряда 280
Меркаптопурин 280
Теофиллин 283
Теобромин 285
Кофеин 288
Дипрофиллин 290
Литература 291
Предметный указатель 315
Указатель препаратов по медицинскому применению . . . 316
Указатель полупродуктов . .319